

**ÜBER DEN EINFLUSS VON PROPRANOLOL
AUF DEN FETT-STOFFWECHSEL
DER MUSKULATUR
UNTERSUCHUNGEN BEI
STOFFWECHSELGESUNDEN UND DIABETIKERN
IN RUHE UND WÄHREND ARBEIT**

Wolfgang Maier

1481

Aus der 3. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Neuperlach
Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Dieterle

ÜBER DEN EINFLUSS VON PROPRANOLOL
AUF DEN FETT-STOFFWECHSEL DER MUSKULATUR
UNTERSUCHUNGEN BEI STOFFWECHSELGESUNDEN
UND DIABETIKERN IN RUHE UND WÄHREND ARBEIT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Maier
aus
Unterwössen

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Dieterle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1981



Meinen Eltern
Franz und Anni Maier

Herrn Prof. Dr. P. Dieterle danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas; besonders herzlich möchte ich mich für die großzügigen Arbeitsbedingungen bedanken und dafür, daß Herr Prof. Dieterle bei der Durchführung und Gestaltung der Arbeit mit unermüdlicher Diskussionsbereitschaft ständig zur Seite stand.

Für die Durchführung der Experimente danke ich ferner Herrn Oberarzt Dr. K.-P. Minkus und Herrn J. Henner.

Mein Dank gilt weiter Herrn Priv. Doz. Dr. C. Dieterle, Fr. Zauner und Fr. Sieber. Sie haben mir bei der Erlernung der Methoden geholfen und die Insulinbestimmung durchgeführt.

Für die Einweisung in den praktischen Teil der Arbeit danke ich auch Herrn Dr. K.-P. Hesse; für seine Ratschläge zur Berechnung des statistischen Teils der Arbeit und zur technischen Durchführung der Diagrammanfertigung danke ich Herrn Dr. G. Bachl.

Meiner Frau Helga sowie meinem Vater, Herrn F. Maier, danke ich an dieser Stelle besonders für die unermüdliche Arbeit an der Schreibmaschine.

Für gegenseitige Hilfe bei den Laborarbeiten sei nicht zuletzt meinem Kollegen, Herrn Dr. D. Sommer gedankt.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Liste der Abkürzungen	2
1. Einleitung	3
2. Material und Methoden	6
2.1. Untersuchte Probanden	6
2.2. Versuchsanordnung	11
2.3. Verabreichung und Dosierung von PROPRANOLOL	13
2.4. Messung der Arbeit	14
2.5. Durchblutungsmessung	17
2.6. Substratbestimmungen	21
Ente Weissung von Vollblut	21
Bestimmung der Substrate des	
Fettstoffwechsels	21
Acetoacetat	22
β -Hydroxybutyrat	24
Nichtveresterte Fettsäuren	26
Glycerin	27
2.7. Insulinbestimmung	30
2.8. Statistische Berechnungen	30
3. Ergebnisse	
3.1. Arbeit	31
3.2. Muskeldurchblutung	33
Legende zu allen Abbildungen und Tabellen	35
3.3. Acetoacetat	38
3.4. β -Hydroxybutyrat	43
3.5. Nichtveresterte Fettsäuren	48
3.6. Glycerin	54
3.7. β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient	61
3.8. Insulin	66
3.9. Acetoacetat-Clearance	72
3.10. β -Hydroxybutyrat-Clearance	76
4. Diskussion	83
5. Zusammenfassung	94
6. Literaturverzeichnis	96
Lebenslauf	

Liste der Abkürzungen

g	Gramm bzw. Erdbeschleunigung
kcal	Kilokalorie; Maßeinheit für die Wärmeenergie
et al.	und andere
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
n	Anzahl
WHO	World Health Organization
min	Minute
% I.G.	Körpergewicht in Prozent des Idealgewichts
i.v.	intravenös
γ	Gamma = 10^{-6}
p.o.	per os = peroral
ca.	zirka
cm ³	Kubikzentimeter
kp	Kilopond
μ Val	Mikro-Val (Val = Mol x Wertigkeit)
const.	konstant
μ C	Mikro-Curie
ml	Milliliter = 10^{-3} Liter
cpm	counts per minute
mM	Millimolar = mMol/l = μ Mol/ml
NAD(P)H.H ⁺	reduziertes NAD(P)
NAD(P)	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (-Phosphat)
LDH	Lactat-Dehydrogenase
CoA	Coenzym A
D.M.	Diabetes mellitus
N.D.	Nichtdiabetiker
s.D.	subklinische Diabetiker
m.D.	manifeste Diabetiker
E, mE, μ E	Insulineinheit; 1 internationale Einheit (I.E.) entspricht 0,0455 mg kristallisiertes Insulin
2 σ	zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit
S.D.; s	standard deviation
S.E.	standard error of the mean
$\bar{x}$	Mittelwert
MBF	Muskeldurchblutung (muscle blood flow)

1. Einleitung

Die wichtigste Energiequelle der Muskulatur des Menschen, ist der oxydative Abbau von Glykogen und Glucose über den Citronensäure-Zyklus (Dreyfus, J.-G., G. Schapira 1962). Da der erwachsene Mensch bei einer Muskelmasse von ungefähr 30 bis 40% des Körpergewichtes jedoch insgesamt nur etwa 500 g Glykogen speichern kann, würde diese Energiemenge (4,1 kcal/g Glykogen) selbst bei vollständiger Verbrennung nur ausreichen, um den Energiebedarf 1 bis 2 Tage zu decken. Demgegenüber sind die Fettdepots eine nahezu unerschöpfliche Energiequelle. Abgesehen davon, daß der Energiegehalt der Triglyceride mit 9,3 kcal/g mehr als doppelt so hoch ist wie derjenige des Glykogens, ist der erwachsene Mensch imstande, mehr als 10 kg Fett zu speichern - eine Energiemenge, die bei vollständiger Verbrennung ausreichen würde, um ihn 2 Monate lang am Leben zu erhalten.

Unter basalen Verhältnissen, das bedeutet unter Grundumsatzbedingungen, hat die Muskulatur des Menschen bereits einen wesentlichen Anteil am Substratumsatz, der in Abhängigkeit von der Leistung während Muskelarbeit noch beträchtlich ansteigt.

Obwohl schon seit langem bekannt ist, daß bei Kohlenhydratmangel, z.B. im Hungerzustand (Pettenkofer u. Voit 1866; Benedict 1915), bei diabetischer Stoffwechsellage oder bei erhöhtem Energiebedarf, z.B. bei Muskelarbeit (Zuntz u. Hagemann 1898) die zur Aufrechterhaltung der Lebensvorgänge erforderliche Energie ganz überwiegend durch Mobilisation und Verbrennung von Fett gedeckt wird, konnte erst in neuerer Zeit nachgewiesen werden, daß schon im "Ruhezustand" ein großer Teil des Energiebedarfs durch die Oxydation von langkettigen Fettsäuren gedeckt wird (Übersicht bei Fritz 1961). So beträgt der Anteil der nichtveresterten Fettsäuren am oxydativen Stoffwechsel des Herzens je nach Belastung und Untersucher 30 bis 80% und kann in der arbeitenden Skelettmuskulatur ähnliche Ausmaße erreichen (Bing et al. 1954; Gordon u. Cherkas 1956; Bernsmeyer u. Rudolf 1961; Keul et al. 1965; Lamprecht 1967).

Zur Aufrechterhaltung einer "metabolischen oder calorischen Homöostase", im besonderen der Glucose-Homöostase, erscheint die gegenseitige Beeinflussung des Stoffwechsels von nichtveresterten Fettsäuren und Glucose im Sinne eines "Glucose-Fettsäure-Zyklus" (Randle, P.Jr., C.N. Hales, P.B. Garland, E.A. Newsholme 1963) notwendig. Demnach kommt es bei Zuständen mit erhöhtem Glucosespiegel, z.B. postprandial nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten zu einer Hemmung der Fettsäurefreisetzung (Lipolyse) und bei Zuständen mit hohen Konzentrationen von nichtveresterten Fettsäuren im

Serum, z.B. im Nüchternzustand zu einer Hemmung der Glucoseverwertung (Glykogenolyse) durch die energieverbrauchenden Zellen des Muskel- und Fettgewebes.

Eine entscheidende Rolle für die Regulation von Lipolyse und Glykogenolyse, d.h. die Aufspaltung von Triglyceriden in Fettsäuren und Glycerin bzw. Glykogen in Glucose spielt das Insulin, das die Fettsynthese aus Kohlenhydraten beschleunigt und den Fettabbau hemmt (Insulin hemmt die hormonsensitive Lipase im Fettgewebe). Ebenso wichtig ist die insulinvermittelte Aktivierung des Glucose-Transports durch die Membran der Muskel- und Fettgewebszelle. Fettgewebe und Muskulatur nehmen daher nur unter dem Einfluß von Insulin Glucose auf, phosphorylieren diese und speichern entweder Glucose in Form von Glykogen oder wandeln sie in Triglyceride um.

Neben der Glykogenolyse (Sommer 1979) kann auch die Lipolyse sowohl in vitro als auch in vivo durch eine adrenerge Stimulation über Beta-Rezeptoren gesteigert werden; das bedeutet, daß sich durch Adrenalin-gaben ein Anstieg der Konzentration von nichtveresterten Fettsäuren im Serum sowie eine Abnahme des Triglycerids im Herz- und Skelettmuskel induzieren läßt (Burns et al. 1967; Lundholm und Svedmyr 1966; Mayer et al. 1967). An der Einordnung der adrenergen Steigerung der Phosphorylaseaktivität in Skelett- und Herzmuskel unter die beta-adrenergen Effekte gibt es keine Zweifel.

Damit ist die Steigerung der Lipolyse beim Menschen, die einer adrenergen Stimulation folgt, als beta-adrenerger Effekt ausgewiesen, somit eindeutig den Beta-Rezeptoren zuzuordnen (Björntorp et al. 1967; Harrison u. Griffin 1966; Pilkington et al. 1966; Pinter u. Pattee 1967; Sailer et al. 1967; Svedmyr u. Lundholm 1967). Im Gegensatz dazu hemmen Beta-Rezeptorenblocker die durch ACTH-stimulierbare Lipolyse nicht (Schwandt et al. 1967).

Für die Steuerung einer Reihe von Regulationsvorgängen im intermediären Stoffwechsel, darunter auch für die Steuerung der Glykogenolyse und der Lipolyse ist der intracelluläre Spiegel von cyclischem 3', 5'-Adenosinmonophosphat (3', 5'-AMP) von entscheidender Bedeutung. Diese intracelluläre Konzentration hängt ab von der Adenylcyclase (durch die der Übergang von ATP zu cyclischem AMP katalysiert wird), als auch einer Phosphodiesterase, die den Abbau von cyclischem 3', 5'-AMP zu 5'-AMP steuert (Butcher u. Sutherland 1967). Vor allem Sutherland et al. kamen zu dem

Schluß, daß die Adenylcyclase den eigentlichen Beta-Rezeptor darstellt. Man beobachtete eine Verminderung der Insulinaktivität in vitro nach Zugabe eines Beta-Rezeptorenblockers (Bewsher et al. 1967). Andere Befunde weisen darauf hin, daß die adrenergen Beta-Rezeptoren für die Insulinfreisetzung bedeutsam sein können (Cerasi et al. 1969). Durch Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren tritt eine Verminderung des $3'$, $5'$ -AMP ein, die für die Hemmung der Insulinfreisetzung verantwortlich sein soll. Aufgrund der ständig zunehmenden Indikationsbreite von Beta-Rezeptorenblockern, besonders bei hyperkinetischem Herzsyndrom, bei Hypertonie, bei koronarer Herzerkrankung, um nur einige der wichtigsten Indikationen zu nennen, untersuchten wir im Akutversuch den Einfluß von PROPRANOLOL (in einem Fall von PRACTOLOL) auf den Fettstoffwechsel ruhender und arbeitender Skelettmuskulatur. Wichtig erschien uns dabei einen Einblick zu gewinnen in die klinische Bedeutung der von Randle et al. postulierten Beeinträchtigung der Glucosetoleranz bei hohen Spiegel von nichtveresterten Fettsäuren sowie einer Verbesserung dieser Toleranz bei Senkung der Konzentration von nichtveresterten Fettsäuren durch den Beta-Rezeptorenblocker PROPRANOLOL.

Dazu benutzten wir das Unterarmmodell (Hardwick et al. 1959; Rabinowitz u. Zierler 1962; Zampa et al. 1967; Whicelow et al. 1968; Wahren et al. 1968; Wahren 1970; Jorfeldt et al. 1970; Rasio et al. 1972; Dieterle et al. 1973). Aus Blutproben, die wir simultan vor und hinter dem kapillären Stromgebiet der Beugemuskulatur am Unterarm entnahmen, bestimmten wir Substratkonzentrationen im Blut und konnten mit den dabei erhaltenen arteriovenösen Differenzen und der gleichzeitig gemessenen Muskeldurchblutung in Ruhe, Arbeit und Erholung die momentanen Substratumsätze berechnen (Zierler 1961).

In der vorliegenden Arbeit beschäftigten wir uns nur mit dem Fettstoffwechsel. Der Kohlenhydrat-Stoffwechsel ruhender und arbeitender Skelettmuskulatur (Sommer 1979) zeigte unter Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern, daß vor allem bei den Diabetikern die Glykogenolyse gehemmt wird, und zwar umso mehr, je schwerwiegender der Diabetes mellitus ist.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchte Probanden

Die untersuchten Patienten befanden sich zur Diagnostik und Therapie verschiedener Erkrankungen stationär im Krankenhaus München-Neuperlach. Alle untersuchten Probanden waren männlichen Geschlechts. Kein Proband wies anamnestisch oder klinisch Anzeichen einer Muskelerkrankung auf.

Wir richteten uns in unserer Einteilung in Nichtdiabetiker (N.D.; n=2), subklinische (s.D.; n=4) und manifeste Diabetiker (m.D.; n=4) nach dem Vorschlag der WHO (1964). Dabei zeigt sich der subklinische (asymptomatische, chemische) Diabetes in einer Störung der Glucosetoleranz, ohne daß die postprandialen oder Nüchternblutzuckerwerte sicher erhöht sind. Hingegen sind beim manifesten Diabetes mellitus spontan und permanent erhöhte Blutzuckerwerte und meistens auch Glucosurie auch ohne Glucosebelastung nachweisbar.

Der orale Glucose-Toleranztest wurde mit 100 g Glucose durchgeführt, wobei vor (nüchtern) und 30, 60, 90 und 120 Min. nach Glucosegabe der Blutzuckerspiegel bestimmt wurde.

Folgende Abkürzungen werden in der Vorstellung der Probanden verwendet:

- % I.G. : Gewicht in Prozent des Idealgewichts (Geigy 1968)
(% I.G. - 100 = prozentuales Übergewicht)
- D. : Diagnose
- M. : Medikamente (keine Medikamente am Tag der Untersuchung)
- E. : Ernährung
- V.a. : Verdacht auf
- E.n. : Zustand nach
- Chol. : Cholesterin (in mg/100 ml)
- Trigl. : Triglyceride (in mg/100 ml)
- Gr. : Größe (in cm)
- Gew. : Gewicht (in kg)
- BE : Broteinheit (1 BE = 12 g Kohlenhydrate)
- BZ : Blutzucker
- KHE : Koronare Herzerkrankung

Stoffwechselgesunde Probanden (Nichtdiabetiker, N.D.; n=2)

1. M.A., 44 Jahre, Städt. Oberinspektor;

Gr.: 177,5 cm; Gew.: 71,5 kg = 103,25 % I.G.

D. : Kreislaufkollaps bei Verdacht auf hyperkinetisches Herzsyndrom;
Hypercholesterinämie (Chol. 266, Trigl. 136); Psychovegetative
Regulationsstörungen (kurzfristiger Schwindelanfall).

M. : Viskin 3 x 1 Tbl., Astonin H 1 x 1 Tbl., Lipo Merz 1 x 1 Tbl.,
Skleromex 3 x 1 Kps., Gelusil Lac 3 x 1 Btl.

E. : Vollkost

2. Sch.J., 49 Jahre, Maurerpolier;

Gr.: 172 cm; Gew.: 67,5 kg = 103,53 % I.G.

D. : Polyneuropathie der unteren Extremitäten unklarer Genese;
Agnesie der linken Niere; Hyperurikämie.

M. : Dolo-Neurobion 3 x 1 Drg., Zyloric 100 1 x 1 Tbl.

E. : Diabetes-Diät von 16 BE

(Aufgrund des Verdachts auf einen subklinischen Diabetes
durchgeführt, wofür jedoch nach dem oralen Glucose-
Toleranztest kein Anhalt mehr bestand.)

Diabetes mellitus (s.D. und m.D.; n=8)

Subklinischer Diabetes mellitus (s.D.; n=4)

3. D.F., 33 Jahre, Werkzeugmacher;

Gr.: 176,5 cm; Gew.: 69 kg = 100,80 % I.G.

D. : Subklinischer Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung:
nüchtern 101, 30 min 214, 60 min 248, 90 min 219,
120 min 197 mg/100 ml); Entzugsanfall nach Alkoholkarenz bei
chronischem Alkoholabusus (cerebraler Krampfanfall); Hepatopathie
(toxisch-nutritiver Leberschaden); Hyperurikämie (Harnsäure 9,8 mg%).

M. : Distraneurin 3 x 1 Tbl., Uricovac 1 x 1 Tbl.,
Adumbran 1 x 1 Tbl.

E. : Leberschonkost, Diabetes-Diät von 14 BE

(Der Diabetes mellitus war mit der Diät und ohne spezielle
medikamentöse Therapie gut einzustellen).

4. Sch.A., 45 Jahre, Rentner;

Gr.: 176 cm; Gew.: 74 kg = 108,66 % I.G.

D. : Subklinischer Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung:
nüchtern 127, 30 min 168, 60 min 228, 90 min 229,
120 min 192 mg/100 ml); Angina pectoris bei KHE; Hyperlipidämie
(Chol. 337, Trigl. 223); Hypertonie mit Fundus hypertonicus I;
Z.n. Myokardinfarkt (Hinterwand); Z.n. Tonsillektomie;
Z.n. Bandscheiben-Op.; Stenosen bzw. Verschluß dreier Koronar-
gefäße.

M. : Novodigal 2 x 1 Tbl., Colfarit 3 x 1 Tbl., Isoket ret. 3 x 1 Tbl.,
Regelan 500 1 x 1 Tbl., Isoket Lutschtbl. bei Bedarf

E. : Diabetes-Diät von 10 BE

(Der Diabetes mellitus war mit der Diät und ohne spezielle
medikamentöse Therapie gut einzustellen).

5. P.H., 45 Jahre, Bundesbahnbeamter;

Gr.: 175 cm; Gew.: 84,8 kg = 125,82 % I.G.

D. : Subklinischer Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung:
nüchtern 99, 30 min 172, 60 min 176, 90 min 209,
120 min 207 mg/100 ml); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach
Fredrickson; Chol. 265, Trigl. 635); Hyperurikämie (Harnsäure
9,84 mg %); HWS-Syndrom; KHE (pectanginöse Beschwerden);
Z.n. Nephrolithiasis mit Op.

M. : Uricovac 1 x 1 Tbl., Isoket Lutschtbl. bei Bedarf

E. : Reduktionskost 1000 Kal

6. R.J., 27 Jahre, Metzger;

Gr.: 161 cm; Gew.: 80 kg = 137,57 % I.G.

D. : Subklinischer Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung:
nüchtern 97, 30 min 185, 60 min 185, 90 min 154,
120 min 147 mg/100 ml); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach
Fredrickson; Chol. 150, Trigl. 690); Primäre (essentielle)
labile Hypertonie (RR: 140/90); Unklare plötzliche Bewußt-
losigkeit.

M. : Keine

E. : Ab 1 Tag vor dem Versuch 8 BE (vorher Menü nach Wahl)

Manifester Diabetes mellitus (m.D.; n=4)

7. M.J., 62 Jahre, Rentner;

Gr.: 176 cm; Gew.: 91 kg = 133,63 % I.G.

D. : Diabetes mellitus (seit 8 Jahren bekannt; Blutglucosewerte mit Spitzen bis zu 330 mg/100 ml 1 Woche vor dem Versuch; unter Diabetes-Diät von 12 BE und medikamentöser Diabetes-Einstellung mit 20 I.E. morgens und 8 I.E. abends Depot-Insulin Tagesprofilwerte 151 - 323 mg/100 ml Glucose); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach Fredrickson; Chol. 226, Trigl. 431); Hypertonie (seit 8 Jahren bekannt, RR: 185/85); Periphere Durchblutungsstörungen (seit 2 Jahren Claudicatio intermittens); Herzinsuffizienz bei KHE, medikamentös kompensiert; Struma diffusa, euthyreot.

M. : Novodigal 2 x 1 Tbl., Modenol 2 x 1 Tbl., Isoket ret. 3 x 1 Tbl., Isoptin 80 3 x 1 Tbl., Zyloric 100 1 x 1 Tbl., Euglucon 5 1 Tbl. morgens, Dipar 3 x 1 Tbl.

E. : Diabetes-Diät von 15 BE

8. A.J., 67 Jahre, Pensionist;

Gr.: 168,5 cm; Gew.: 79,5 kg = 127,20 % I.G.

D. : Diabetes mellitus (seit 17 Jahren bekannt; insulinpflichtig mit morgens 40 I.E. und abends 20 I.E. Depot-Insulin bei der Aufnahme; Tagesprofilwerte 145 - 293 mg/100 ml Glucose); Retinopathia diabetica I; Diabetische Polyneuropathie der unteren Extremitäten; Hypertonie (RR: 180/90); Prostatahypertrophie; Hydrocele rechts; Chronische Bronchitis.

M. : Thioctacid 2 x 1 Amp., Urogenin 3 x 25 Tr., Bisolvon 3 x 20 Tr., Euglucon 5 2-0-1 Tbl., Silubin ret. 3 x 1 Drg.

E. : Diabetes-Reduktions-Diät von 10 BE

9. O.A., 57 Jahre, Rentner;

Gr.: 173 cm; Gew.: 75,9 kg = 115,09 % I.G.

D. : Diabetes mellitus (seit 3 Wochen bekannt); Blutglucosewerte 133 - 239 mg/100 ml; Unter Diabetes-Diät von 12 BE und medikamentöser Diabetes-Einstellung mit Silubin ret. Blutzuckerwerte um 160 mg/100 ml; Asthma bronchiale; Z.n. Cholezystektomie.

M. : Bricanyl 3 x 1 Tbl., Perphyllon 3 x 1 Supp., Silubin ret. 3 x 1 Tbl., Omca 1 x 1 Tbl.

E. : Diabetes-Reduktions-Diät von 12 BE

10. R.H., 54 Jahre, Autokaufmann;

Gr.: 171 cm; Gew.: 69,2 kg = 107,45 % I.G.

D. : Diabetes mellitus (seit 9 Jahren bekannt); Blutglucosewerte
218 - 309 mg/100 ml; (nach Diabetes-Einstellung mit 16 I.E.
Insulin semilente MC morgens postprandiale Blutglucosespiegel
von 130 - 210 mg/100 ml); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach
Fredrickson; Chol. 297, Trigl. 758); Herzinsuffizienz bei KHE;
Hypertonie (RR: 170/90); arterielle Durchblutungsstörungen beider
Beine (Stadium II nach Fontaine); Chronische Bronchitis;
V.a. Psoriasis vulgaris.

M. : Lanitop 2 x 1 Tbl., Isoket ret. 3 x 1 Tbl., Atheropront 4 x 1 Tbl.,
Euglucon 5 2-0-1 Tbl.

E. : Diabetes-Reduktions-Diät von 8 BE

Mittleres Lebensalter

N.D. = 46,5 Jahre

s.D. = 37,5 Jahre

m.D. = 60,0 Jahre

Das mittlere Lebensalter der manifesten Diabetiker ist um 13,5 bzw.
22,5 Jahre höher als das der Stoffwechselgesunden bzw. der sub-
klinischen Diabetiker.

Mittleres Körpergewicht

N.D. = 69,5 kg

s.D. = 76,95 kg

m.D. = 78,90 kg

$$\frac{s.D. + m.D.}{2} = 77,93 \text{ kg}$$

Die Gruppe der Diabetiker (s.D. und m.D.) weist ein um 8,43 kg höheres
mittleres Körpergewicht auf als die der Nichtdiabetiker.

Mittleres Übergewicht

N.D. = 3,39 %

s.D. = 18,21 %

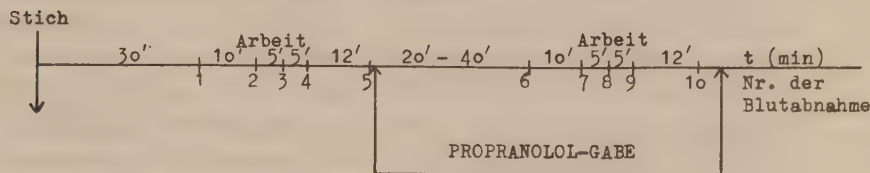
m.D. = 20,84 %

$$\frac{s.D. + m.D.}{2} = 19,53 \%$$

Bei der Gruppe der Diabetiker (s.D. und m.D.) lag ein um 16,14 %
höheres mittleres Übergewicht vor als bei der Gruppe der Nicht-
diabetiker.

2.2. Versuchsanordnung

Wir untersuchten den Einfluß des Beta-Rezeptorenblockers PROPRANOLOL auf den Fettstoffwechsel der Unterarmmuskulatur des Menschen. Dazu benutzten wir folgendes Arbeitsschema:



2 stoffwechselgesunde Personen wurden mit 8 Patienten mit Diabetes mellitus in verschiedenen Stadien verglichen. Die Untersuchungen wurden unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt, also morgens zwischen 8 und 12 Uhr in nüchternem Zustand nach 14-stündiger Nahrungskarenz; die Patienten ruhten bei Zimmertemperatur entspannt in ihren Betten. Jegliche Therapie, besonders aber eine antidiabetische Behandlung, wurde 24 - 36 Stunden vorher abgesetzt.

Ein Venenkatheter wurde nach Lokalanästhesie mit Lidocain retrograd in eine tiefe Vene der Ellenbeuge gelegt und im Mittel 5,5 cm weit vorgeschoben, bis die Spitze nicht mehr zu tasten war und Venenklappen ein weiteres Vordringen behinderten. Ebenfalls nach Lokalanästhesie wurde eine Flügelkanüle mit doppeltem Mandrin etwa 5 cm proximal der Ellenbeuge in die Arteria brachialis gesetzt. Dabei wurde eine Irritation des Nervus medianus sorgfältigst vermieden. Wir hielten die arterielle Kanüle mit einem stumpfen Mandrin durchgängig, den Venenkatheter mit einer langsam tropfenden physiologischen Kochsalzlösung (etwa 10 bis 20 Tropfen pro Minute). Nach dem Legen der Kanülen folgte eine 30-minütige Äquilibrierungsphase, um mögliche psychische Irritationen der Probanden abklingen zu lassen; denn diese können über neurovegetative und hormonale Umstellung Stoffwechsel und Durchblutung beeinflussen (Frowein et al. 1957).

Wir sind uns bewußt, daß ein kleiner Teil von rezirkulierendem Blut aus nicht muskulären Geweben wie Knochen, Haut und Fettgewebe in unsere Berechnungen als unbekannter Faktor mit eingeht. Da aber während Arbeit der Anteil der Muskeldurchblutung bei gleichbleibender Hautdurchblutung

(Jorfeldt et al. 1970) zunimmt, werden diese Störfaktoren gerade bei Arbeit kleiner.

5 Minuten vor Abnahme der ersten Blutprobe injizierten wir für die Durchblutungsmessung nach Lindbjerg et al. (1964) ca. 100 Mikro-Curie Xenon-133 in die mediale Muskelgruppe des auf einer Schiene fixierten Unterarms und brachten den Gammazähler über dem Depot in Stellung. Die arteriellen und venösen Blutproben - jeweils ca. 15 ml - wurden streng simultan in weniger als einer Minute entnommen. Nach Abnahme zweier Ruhewerte im Abstand von 10 Minuten folgte eine 10-minütige Arbeitsphase, in der wir 2 Blutproben nach jeweils 5 Minuten abnahmen. Die Arbeit wurde an einem Handergometer durchgeführt und am Schluß jeder Blutabnahme registriert. Im Anschluß an eine 12-minütige Erholungsphase mit nachfolgender Blutabnahme verabreichten wir PROPRANOLOL. Im Abstand von 10 Minuten nahmen wir nach einer 20- bis 40-minütigen Äquilibration (auch mit Rücksicht auf den pharmakologischen Wirkungseintritt und auf eine ausreichende Wirkstoffkonzentration) zwei weitere Ruhewerte ab. Unmittelbar darauf folgte nochmals eine 10-minütige Arbeitsphase, in der wir wiederum 2 Blutproben nach je 5 Minuten abnahmen. Einer 12-minütigen abschliessenden Erholungsphase folgten die letzten Blutentnahmen.

In allen Tabellen und daraus folgend in allen Abbildungen erscheinen die Werte der Blutproben Nr. 1 und Nr. 2 als Ruhewert, die Werte Nr. 3 und Nr. 4 als Arbeitswert, die Werte der Blutprobe Nr. 5 als Erholungswert.

Für die Werte unter PROPRANOLOL gilt entsprechend:

Blutabnahmen Nr. 6 und Nr. 7 erscheinen als Ruhewert, Nr. 8 und Nr. 9 als Arbeitswert und Nr. 10 als Erholungswert.

Die Werte der Nummern 1 und 2, 3 und 4, 6 und 7 sowie 8 und 9 wurden in die jeweiligen Mittelwerte zusammengefaßt.

In Tab. 1 gilt das Gleiche für die Arbeitsleistungen während der Blutabnahmen Nr. 3 und 4 sowie Nr. 8 und 9.

2.3. Verabreichung und Dosierung von PROPRANOLOL

Die unterschiedliche Gabe von PROPRANOLOL (intravenöse Infusion mittels Perfusomaten, perorale Gabe) verteilte sich auf die Stoffwechselgesunden und die beiden Diabetesgruppen wie folgt:

1. Nichtdiabetiker - Nr. 1 M.A. : i.v.-Infusion von PROPRANOLOL
(1,5 γ /kg x min)
- Nr. 2 Sch.J. : p.o.-Gabe von PROPRANOLOL
(160 mg)
2. Subklinische Diabetiker
- Nr. 3 D.F. : i.v.-Infusion von PROPRANOLOL
(1,25 γ /kg x min)
- Nr. 4 Sch.A. : p.o.-Gabe von PROPRANOLOL
(160 mg)
- Nr. 5 P.H. : p.o.-Gabe von PROPRANOLOL
(160 mg)
- Nr. 6 R.J. : p.o.-Gabe von PROPRANOLOL
(160 mg)
3. Manifeste Diabetiker
- Nr. 7 M.J. : i.v.-Infusion von PROPRANOLOL
(2 γ /kg x min)
- Nr. 8 A.J. : i.v.-Infusion von PROPRANOLOL
(2 γ /kg x min, + 1 mg langsam vorgespritzt)
- Nr. 9 O.A. : p.o.-Gabe von PRACTOLOL
(300 mg)
- Nr. 10 R.H. : p.o.-Gabe von PROPRANOLOL
(160 mg)

Die individuelle Variierung der PROPRANOLOL-Dosis und die Art ihrer Gabe (intravenös oder peroral) verteilte sich dabei zufällig und unsystematisch auf die drei Gruppen und war, speziell bei den manifesten Diabetikern, zur besseren Kenntlichmachung des nachzuweisenden Effekts gedacht. Bei einem Probanden (Nr. 8, A.J.) wurde zur schnelleren Erzielung des Wirkungseintritts 1 mg PROPRANOLOL langsam vorgespritzt und anschließend 2 γ /kg x min PROPRANOLOL im Perfusomaten verabreicht.

Die oral verabreichte Einzeldosis von 160 mg PROPRANOLOL entspricht einer üblichen therapeutisch wirksamen Tagesdosis dieses Beta-Rezeptorenblockers. Ihre Verteilung auf die verschiedenen Gruppen

erfolgte ebenfalls unsystematisch. Entsprechend der individuell unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeit von PROPRANOLOL bei weitgehend vollständiger Aufnahme aus dem Magen-Darmtrakt (ca. 80 %, Fülgraff u. Palm) war für uns eine signifikante Abnahme der Ruhe-Pulsfrequenz um etwa 20 % des Ausgangswertes das Kriterium für den pharmakologischen Effekt unseres Medikamentes. Im Mittel war der Wirkungseintritt von PROPRANOLOL 36,6 Minuten nach der Verabreichung unseres Pharmakons erreicht, ein Wert, der sich mit entsprechenden Untersuchungen in der Literatur weitgehend deckt (Bond 1967).

Bei einem manifesten Diabetiker mit Asthma bronchiale verzichteten wir auf die Applikation von PROPRANOLOL (Nr. 9, O.A.), da bereits bei Normalpersonen nach Gabe dieses Beta-Rezeptorenblockers der Atemwegswiderstand zwar gering, aber signifikant zunimmt (Marcelle et al. 1968; Meier et al. 1966). Uns war bewußt, daß dieser Effekt beim Asthmatischer wesentlich verstärkt auftreten und unter Umständen zu einem bedrohlichen Broncho-Spasmus führen kann. Deshalb wichen wir in diesem Fall auf PRACTOLOL aus, ein kardioselektives Sympathikolytikum, das uns gleichzeitig als Vergleichssubstanz diente.

2.4. Messung der Arbeit

Die Arbeit wurde an einem Handergometer durchgeführt. In gleichmässigen zeitlichen Abständen von etwa 1 Sekunde mußte der Proband einen Gummiball mit einem Volumen von ca. 130 cm³ Luft zusammendrücken, der durch einen Schlauch mit einem Manometer verbunden war. Sobald pro Kompression ein Druck von 0,15 kp/cm² erreicht war, schloß der Zeiger des Manometers über einen Kontakt den elektrischen Stromkreis, und der Betrag am Zähler wurde um 1 erhöht. Am Schluß jeder Blutabnahme in der Arbeitsphase wurde dieser Betrag abgelesen und daraus die entsprechende Leistung berechnet.

Für eine Druck-Volumen-Arbeit gilt der 1. Hauptsatz der Thermodynamik, der Energieerhaltungssatz

$$du = dp - p \cdot dv \quad (1)$$

und die Poisson'sche Gleichung des adiabaten bzw. polytropen Zustandes (Sommerfeld 1952)

$$p \cdot v^n = \text{const.} \quad (2)$$

u spezifische Energie

q spezifische Wärmezufuhr

v spezifisches Volumen

n Polytropenexponent $n = c_p / c_v$

c_p (c_v) spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck (Volumen)

Da eine adiabate Zustandsänderung ohne Wärmeaustausch mit der Umgebung stattfindet, ist

$$d_q = 0$$

und für die Kompressionsarbeit $A_{1,2}$ als einer Entropieänderung des Systems vom Zustand 1 zum Zustand 2 gilt das Integral

$$\int_1^2 du = - \int_{v_1}^{v_2} p \cdot dv \quad (3)$$

Für p ergibt sich aus (2):

$$p = \text{const.} \cdot v^{-n} \quad (4)$$

(4) eingesetzt in (3):

$$A_{1,2} = - \text{const.} \cdot \int_{v_1}^{v_2} v^{-n} dv \quad (5)$$

$$A_{1,2} = - \text{const.} \cdot \frac{v_2^{-n+1}}{-n+1} - \frac{v_1^{-n+1}}{-n+1}$$

$$A_{1,2} = \frac{- \text{const.}}{-n+1} \cdot (v_2^{1-n} - v_1^{1-n}) \quad (6)$$

Die Poisson'sche Gleichung (2) läßt sich auch folgendermaßen ausdrücken:

$$p_1 \cdot v_1^n = p_2 \cdot v_2^n = \text{const.} \quad (7)$$

Die Auflösung nach v_2 ergibt:

$$v_2^n = v_1^n \cdot p_1 \cdot p_2^{-1}$$

$$v_2 = v_1 \cdot p_1^{\frac{1}{n}} \cdot p_2^{-\frac{1}{n}} \quad (8)$$

Die Gleichungen (7) und (8) in (6) ergeben:

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1^n}{n-1} \cdot \left((v_1 \cdot p_1^{\frac{1}{n}} \cdot p_2^{-\frac{1}{n}})^{1-n} - v_1^{1-n} \right)$$

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1^n}{n-1} \cdot v_1^{1-n} \cdot \left(p_1^{\frac{1}{n}(1-n)} \cdot p_2^{-\frac{1}{n}(1-n)} \right)$$

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1}{n-1} \cdot \left(p_1^{\frac{n-1}{n}} \cdot p_2^{\frac{n-1}{n}} - 1 \right)$$

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1}{n-1} \cdot \left(\left(\frac{p_2}{p_1} \right) - 1 \right) \quad [Nm] \quad (9)$$

v_1 Volumen unseres Gummiballs
 $v_1 = 130 \text{ cm}^3 = 0,13 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$

v_2 Volumen nach Kompression

p_1 Barometerdruck in München, 514 m (h) über dem Meeresspiegel; berechnet mit der barometrischen Höhenformel (D'Ans-Lax 1967)

$$p_1 = 760 \cdot \left(1 - \frac{0,0065}{288} \cdot h \right)^{5,225} \text{ Torr}$$

$$p_1 = 715 \text{ Torr} = 95325,5 \text{ N/m}^2$$

$$(760 \text{ Torr} = 101325 \text{ N/m}^2)$$

p_2 Druck durch Kompression, also

$$p_2 = p_1 + p_{\text{Manometer}}$$

$$p_{\text{Manometer}} = 0,15 \text{ kp/cm}^2 = 14701,0 \text{ N/m}^2$$

$$(1 \text{ kp/cm}^2 = 98066,5 \text{ N/m}^2)$$

$$p_2 = 95325,5 + 14701,0 = 110026,5 \text{ N/m}^2$$

Da unsere Kompression zwischen isothermer (für Luft: $n = 1$) und adiabater ($n = K = 1,4$) liegt, also eine polytrope ($1 < n < K$) ist, dürfte $n = 1,2$ realistisch sein. Für unsere Kompressionsarbeit $A_{1,2}$ (9) gilt also pro Hub:

$$A_{1,2} = \frac{95325,5 \cdot 0,13 \cdot 10^{-3}}{1,2 - 1} \cdot \left(\frac{110026,5}{95325,5} \right)^{\frac{1,2-1}{1,2}} - 1) \quad [\text{Nm}]$$

$$A_{1,2} = 1,49 \text{ Nm} = 1,49 \text{ Ws}$$

Für die Berechnung der Leistung L muß die Arbeit noch durch die entsprechende Zeit in Sekunden dividiert werden. Die Anzahl der Kompressionsakte z_5 , pro 5 min ergibt also für die Leistung L:

$$L = z_5 \cdot 1,49 \text{ Ws} : 300 \text{ s}$$

$$= z_5 \cdot 0,00497 \text{ Watt}$$

Für die Umrechnung in kpm/min gilt:

$$1 \text{ Watt} = 6,1183 \text{ kpm/min}$$

2.5. Durchblutungsmessung

Die Muskeldurchblutung bestimmten wir mit Hilfe der Xenon-133-Clearance nach Lindbjerg et al. (1965). Die Abnahme eines Xenon-Depots im Muskel ist abhängig von der Durchblutungsgröße, da die Gewebsclearance von Xenon-133, das frei durch Zellmembranen diffundiert, ausschließlich von der Blutversorgung bestimmt wird. Wir injizierten ca. 100 µC des in etwa 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung gelösten Isotops mit einer dünnen Nadel etwa 2 cm tief in die mediale Beugergruppe am Unterarm; durch Aspiration wurde ausgeschlossen, daß ein größeres Blutgefäß angestochen war. Der Kollimator mit dem Natriumjodid-Kristall als Szintillationszähler wurde 10 cm über der Injektionsstelle am fixierten Unterarm in Stellung gebracht. Ein angeschlossener linearer Schreiber registrierte laufend die Impulse dieses Szintillationszählers, die der momentanen Gammastrahlung des Xenon-133 entsprachen; die Gammastrahlung war proportional der Xenonmenge im Depot und betrug anfangs jeweils $10^5 - 10^6$ cpm. Der Abfall der Kurve erfolgte gemäß einer e-Funktion. Durch Erhöhung der Trägheit des Schreibers (Zeitkonstante: 3 Sekunden) liessen sich Unregelmäßigkeiten im Kurvenverlauf einigermaßen glätten. Als Störfaktor ging in unsere Messungen der unterschiedliche Fettgehalt der untersuchten Muskulatur ein, weil Xenon relativ lipophil ist. Deshalb würde ein hoher Fettgehalt falsch niedrige Durchblutungswerte vortäuschen (Diskussion bei Lindbjerg et al. 1965).

Grundlage für die folgende Berechnung der Durchblutung ist das Bestehen eines Diffusionsgleichgewichtes von Xenon-133 zwischen Muskelgewebe und Blut:

$$c_m = \lambda \cdot c_b; \quad \lambda = \frac{c_m}{c_b} = 1,70$$

$$c_b = \frac{c_m}{0,70} \quad (1)$$

λ Verteilungsquotient von Xenon zwischen Muskelgewebe und Blut

c_m Konzentration von Xenon-133 in $\mu\text{C/g}$ Muskelgewebe

c_b Konzentration von Xenon-133 in $\mu\text{C/ml}$ Blut

Die Abnahme der Xenonmenge im Muskeldepot erfolgt nach einer e-Funktion:

$$Q_t = Q_0 \cdot e^{-kt} \quad (2)$$

Q_t = Xenonmenge zur Zeit t , gemessen in cpm

Q_0 Xenonmenge am Beginn der Untersuchung

k Konstante

t Zeit

Die Anwendung des Fick'schen Prinzips führt zu der Gleichung:

$$Q' = F \cdot (c_a - c_v)$$

$$F = \frac{Q'}{c_a - c_v} \quad (3)$$

$Q' = \frac{dQ}{dt}$; Änderung einer Substanzmenge

F Durchblutung der Xenon-133 -enthaltenden Unterarm-muskulatur (ml/min); Gesamtdurchflußvolumen

c_a arterielle Xenon-133 -Konzentration ($\mu\text{C/ml}$)

c_v venöse Xenon-133 -Konzentration ($\mu\text{C/ml}$)

Da Xenon-133 praktisch vollständig durch die Lunge abgeatmet wird, setzt man $c_a = 0$ und erhält:

$$F = \frac{Q'}{-c_v} \quad (4)$$

Das Blutminutenvolumen pro 100 g Gewebe (MBF) verhält sich zu 100 g Gewebe wie das Gesamtdurchflußvolumen F zum Gewicht W des Körperteils, der von F durchblutet wird:

Aus $F = \frac{1}{100} \cdot MBF \cdot W$ folgt

$$\frac{MBF}{100} = \frac{F}{W}$$

$$MBF = 100 \cdot \frac{F}{W} \text{ (ml/min} \cdot 100 \text{ g)} \quad (5)$$

Gleichung (4) und (5) eingesetzt ergibt:

$$MBF = -100 \cdot \frac{Q'}{c_v \cdot W} \text{ (ml/min} \cdot 100 \text{ g)} \quad (6)$$

Mit c_b aus Gleichung (1) für c_v in (6) erhält man:

$$MBF = -100 \cdot 0,70 \cdot \frac{Q'}{c_m \cdot W} \text{ (ml/min} \cdot 100 \text{ g)} \quad (7)$$

Da das Produkt aus Konzentration c_m und Gewicht W die Menge $\bar{Q}$ ergibt, ist:

$$MBF = -70 \cdot \frac{Q'}{\bar{Q}} \text{ (ml/min} \cdot 100 \text{ g)} \quad (8)$$

Für $\bar{Q}$ nahmen wir das arithmetische Mittel der extrapolierten Werte (Abb. 1) der Gammastrahlung in cpm vom Beginn (Q_1) und vom Ende (Q_2) der Minute, in der wir die Blutproben abnahmen; den Zeitpunkt jeder Blutabnahme markierten wir auf dem Papier des Schreibers.

$$Q' = Q_1 - Q_2 \text{ (cpm)}$$

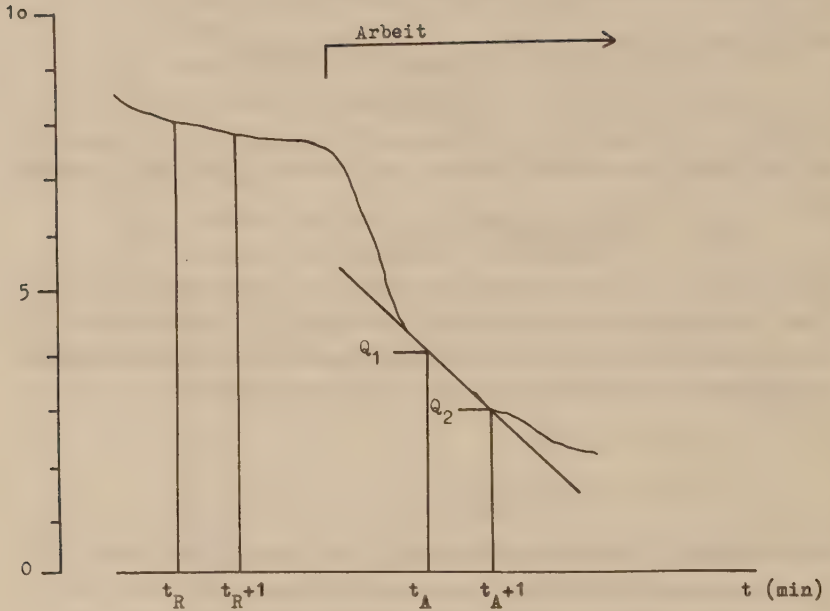
$$\bar{Q} = (Q_1 + Q_2) : 2 \text{ (cpm)}$$

Somit konnte die Gewebesclearancerate $\frac{Q'}{\bar{Q}}$ von Xenon-133 zu jeder Zeit aus der Tangente der Xenon-Eliminationskurve erhalten werden. Die Steigung dieser Tangente beträgt dabei $d \log_{10} \bar{Q}/dt = d \ln \bar{Q}/dt$.

Mit Hilfe der Durchblutungsgröße kann man nach dem Fickschen Prinzip die Substratumsätze berechnen. Indem man die Durchblutung (ml/min·100g) mit der jeweiligen arteriovenösen Differenz (mM = mMol/l = μMol/ml) eines Stoffes multipliziert, erhält man den Substratumsatz in μMol/min·100g. Positive Substratumsätze bedeuten eine Aufnahme (uptake) ins Gewebe, negative Werte kommen einer Stoffabgabe (release) gleich. Die Richtung eines Substratumsatzes wird durch das Vorzeichen der arteriovenösen Differenz eines Stoffes gegeben, die Quantität wird darüberhinaus vor allem durch die Durchblutungsgröße bestimmt.

Radioaktivität

$\times 10^n \text{ cpm}^*$



(* $n=3,4,5,6$)

Abb. 1 Durchblutungsmessung. Veranschaulichung des Kurvenverlaufs während Ruhe und Arbeit. t_R (t_A) ist der Zeitpunkt des Anfangs einer Blutabnahme während Ruhe (Arbeit). Übrige Erklärung im Text.

2.6. Substratbestimmungen

Gleich nach der Entnahme wurde das arterielle und venöse Blut aus den Glasspritzen in Kunststoffröhrchen umgefüllt, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, daß beim Umfüllen des Blutes kein Schaum und damit auch keine Hämolyse entstand. Ein Teil der arteriellen und venösen Blutproben wurde sofort zur Enteiweissung abpipettiert und zur Bestimmung von Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat eingesetzt. Nach eingetretener Gerinnung des restlichen Blutes wurde der Blutkuchen samt Thrombus 15 min bei 3000 g abzentrifugiert und das überstehende Serum zur Bestimmung von freien Fettsäuren, Glycerin und Insulin gewonnen.

Enteiweissung von Vollblut

In eisgekühlte 10 ml-Kunststoffröhrchen gefüllt mit 4 ml 0,6 n Perchlorsäure (51,6 ml Perchlorsäure 70 %, Merck Art. 519, Aqua bidest. ad 1000 ml) pipettierten wir 2 ml frisch entnommenes Blut, schüttelten die Röhrchen gründlich durch und stellten sie bis zum Ende des Versuchs wieder in eine Kühlbox mit einer Temperatur um 0° C. Dieses Gemisch zentrifugierten wir 15 min lang bei 3000 g, schüttelten es nochmals leicht und zentrifugierten es erneut, um noch schwimmende Partikel zu sedimentieren. Den Überstand dekantierten wir vorsichtig und setzten ihn als Proben zur Bestimmung von Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat ein.

Für die Enteiweissung ergibt sich nach Berücksichtigung eines Volumenverdrängungseffektes von 15 % nach Bergmeyer et al. (1970) - kleinmolekulare Substrate von 1 ml eingesetztem Blut verbleiben in 0,85 ml Flüssigkeit - ein Verdünnungsfaktor $F_{\text{deprot.}}$ als Quotient des eingesetzten Gesamtvolumens zum Probevolumen:

$$F_{\text{deprot.}} = \frac{2 + 0,85}{1} = 2,85$$

Bestimmung der Substrate des Fett-Stoffwechsels

Die Konzentrationen von Acetoacetat, β -Hydroxybutyrat und Glycerin wurden mit Hilfe des optischen Tests nach Warburg (Negelein et al. 1935) gemessen. Im Spektrallinienphotometer kann der Übergang vom oxydierten Zustand der Coenzyme NAD und NADP in den reduzierten Zustand $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$

und $\text{NADPH}\cdot\text{H}^+$ als Extinktionsänderung gemessen werden; im reduzierten Zustand wird im UV-Bereich mehr Licht absorbiert. Bei Reduktion wird also eine Extinktionszunahme und bei Oxydation eine Extinktionsabnahme registriert. Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz ist die Extinktionsänderung proportional der Konzentrationsänderung der Coenzyme NAD bzw. NADP und damit auch der Konzentration der in der entsprechenden Enzymreaktion eingesetzten Substrate:

$$E = c \cdot \xi \cdot d$$

$$c = \frac{E}{\xi \cdot d}$$

E Extinktion, gemessen als Extinktionsänderung dE
(dimensionslose Größe)

c Konzentration in mM

Extinktionskoeffizient ($\xi_{334\text{nm}} = 6,0 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$;
Richterich 1971)

d Schichtdicke in cm (1 cm bei unseren Standardküvetten)

Nun müssen bei der Berechnung noch die jeweiligen Verdünnungsfaktoren F_n als reziproke Werte der Verdünnung berücksichtigt werden:

$$c = \frac{dE}{\xi \cdot d} \cdot F_n \left[\frac{\text{mM}}{\text{mM}} \right]$$

Die Substratkonzentrationen ermittelten wir ausschließlich in Zweifach-Bestimmungen, indem wir jede Blutprobe in zwei getrennten Gefäßen entzeigten und dann weiterbehandelten.

Acetoacetat

Acetoacetat (Mellanby et al. 1970) wird in Gegenwart von $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ durch 3- β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu β -Hydroxybutyrat reduziert. Zur Bestimmung der Acetoacetatkonzentration ist als Vorreaktion auch die Reduktion von Pyruvat (Czok et al. 1970) durch LDH (ebenfalls in Gegenwart von $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$) zu Lactat erforderlich. In diesen reversiblen Reaktionen katalysieren sowohl LDH die Reduktion von Pyruvat zu Lactat als auch 3- β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase die Reduktion von Acetoacetat zu β -Hydroxybutyrat.

Dazu wird gleichzeitig bei jeder der beiden Reaktionen äquimolar $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ zu NAD oxydiert, ablesbar im Photometer als Extinktionsabnahme dE, die der jeweiligen Substratkonzentration proportional ist.

Benötigte Reagentien:

Pufferlösung (0,5 n Triäthanolamin)

NADH·H⁺-Lösung (ca. 2,8 mM; 20 mg NADH·H⁺ Boehringer Nr. 15142;
MG 709,4; ad 10 ml Aqua bidest.)

LDH-Lösung (ca. 2 mg/ml; 0,2 ml LDH 100 mg/10 ml,
Boehringer Nr. 15371, ad 1 ml Aqua bidest.)

3-β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Lösung (10 mg/2 ml,
Boehringer Nr. 15055).

Unser Testansatz in Normalküvetten (pH = 8), den wir im temperierbaren Küvettenhalter bei 25° C inkubierten, setzte sich zusammen aus

1. 1,0 ml Pufferlösung
2. 1,0 ml Probe (beim Leerwert 1,0 ml 0,3 n Perchlorsäure)
3. 0,2 ml NADH·H⁺-Lösung.

Testansatz mit einem Plastikspatel mischen; um das folgende dreimalige Ablesen der Extinktionen bei 334 nm (E₁, E₂, E₃) im selben Sedimentationsstadium durchzuführen, wird jedesmal 5 min vorher gleichmäßig durchmischt, so auch vor dem Ablesen von E₁. Gleichfalls wird damit verhindert, daß der Testansatz wegen der Zugabe von 1,0 ml Probe noch trüb ist und auf diese Art und Weise falschpositive bzw. falschnegative Werte abgelesen werden.

4. 0,02 ml LDH-Suspension zum Starten der Reaktion, erneut mischen und nach 5 min (die Reaktion läuft schnell ab; Kontrolle mit dem Direktschreiber) ablesen von E₂.

Nach der abschliessenden Zugabe von

5. 0,02 ml 3-β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Lösung wird leicht umgerührt, nach 15 min nochmals gleichmäßig gemischt und nach weiteren 5 min E₃ abgelesen.

Die Extinktionsabnahme dE₀ von E₂ auf E₃ ist nach Abzug der Differenz der Leerwerte (dE_L = E_{L2} - E_{L3}) proportional der Acetoacetatkonzentration:

$$dE_0 = E_2 - E_3,$$

wovon die Extinktionsabnahme des Leerwertes dE_L abgezogen wird:

$$dE = dE_0 - dE_L$$

Nach Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors F_{TA2} nach Zugabe der

zweiten Enzymsuspension von 0,02 ml (im Acetoacetat-Testansatz)

$$F_{TA2} = \frac{1 + 1 + 0,2 + 0,02 + 0,02}{1} = 2,24$$

ergibt sich für die Acetoacetatkonzentration im Blut nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz folgende Gleichung:

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334nm} \cdot d} \cdot F_{deprot.} \cdot F_{TA2} = \frac{dE}{6} \cdot 2,85 \cdot 2,24 \text{ [mM]}$$

$$c = dE \cdot 1,064 \text{ [mM]}.$$

Bei der Acetoacetatbestimmung arbeiteten wir mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 3,4 %.

β -Hydroxybutyrat

β -Hydroxybutyrat wird in alkalischem Milieu und in Gegenwart des Acetoacetat-bindenden Hydrazin durch β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase in Acetoacetat umgewandelt, dabei wird äquimolar NAD zu $NADH \cdot H^+$ reduziert, was photometrisch als proportionale Extinktionszunahme ablesbar ist (nach Williamson et al. 1962).

Benötigte Reagentien:

Pufferlösung (0,25 M Glycin, 0,2 M Hydrazin, 0,5 M Triäthanolamin),
zusammengestellt aus:

3,75 g Glycin (Glykokoll Merck Nr. 4201; MG 75,07)

1,944 ml Hydrazinhydrat (Schuchardt München HY 018;
MG 50,06; D 1,03; 100 %)

ad 100 ml Aqua bidest.; pH = 9. Zu dieser Lösung wird
zu gleichen Teilen, also

100 ml 1 M Triäthanolaminlösung gegeben.

NAD-Lösung (27 mM; 179 mg NAD Boehringer Nr. 15300; MG 663,4;
ad 10 ml Aqua bidest.)

β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Lösung (10 mg/2 ml, Boehringer
Nr. 15055).

Unser Testansatz in Normalküvetten (pH = 8), den wir im temperierten Küvettenhalter bei 25° C inkubierten, setzte sich zusammen aus

1. 1,0 ml Pufferlösung
2. 1,0 ml Probe (beim Leerwert 1,0 ml 0,3 n Perchlorsäure)
3. 0,2 ml NAD-Lösung.

Testansatz mit einem Plastikspatel mischen; um aufgewirbelte Partikel, die aufgrund des relativ großen Probenvolumens sehr zahlreich sind, sedimentieren zu lassen, wird die Extinktion E_1 bei 334 nm erst nach 5 min abgelesen.

Start der Reaktion mit

4. 0,02 ml β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Suspension; erneutes Mischen nach 55 min (vollständiges Ablaufen der Reaktion; Kontrolle mit dem Direktschreiber) und erst nach weiteren 5 min Ablesen von E_2 , um diese Extinktion E_2 im selben Sedimentationsstadium der Partikel zu messen wie E_1 .

Bei hohen Substratkonzentrationen, die Extinktionsdifferenzen über 1000 mE ergeben, müssen die Proben vor dem Testansatz entsprechend verdünnt werden mit 0,3 n Perchlorsäure, z.B. 1:2 oder 1:10. Dies muß dann verständlicherweise bei der Berechnung mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor ausgeglichen werden, z.B. 2 oder 10.

Für die Extinktionszunahme dE_0 gilt:

$$dE_0 = E_2 - E_1$$

davon Abzug der Extinktionszunahme des Leerwertes dE_L :

$$dE_L = E_{L2} - E_{L1}$$

somit ergibt sich die der β -Hydroxybutyratkonzentration proportionalen Extinktionsänderung dE :

$$dE = dE_0 - dE_L.$$

Verdünnungsfaktor F_{TA} in unserem Testansatz:

$$F_{TA} = \frac{1 + 1 + 0,2 + 0,02}{1} = 2,22$$

Für die β -Hydroxybutyratkonzentration im Blut ergibt sich nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334nm} \cdot d} \cdot F_{deprot.} \cdot F_{TA} = \frac{dE}{6,0} \cdot 2,85 \cdot 2,22 \text{ [mM]}$$

$$c = dE \cdot 1,0545 \text{ [mM]}.$$

Bei der β -Hydroxybutyratbestimmung arbeiteten wir mit einem mittleren Variationskoeffizienten von etwa 2,9 %.

Nichtveresterte Fettsäuren

Die nichtveresterten Fettsäuren bestimmten wir mit einer von Dieterle et al. (1968) modifizierten Methode nach Duncombe (1964). Dabei werden die Fettsäuren als Kupfersalze mit Chloroform aus dem Serum extrahiert; die Kupferseifen werden dann mit Diäthylthiocarbaminat in einen Kupferkomplex überführt und kalorimetrisch bestimmt.

Benötigte Reagentien:

Chloroform p.A., CHCl_3 , Merck Nr. 2445

Kupferreagenzlösung

6,45 g Kupfer (II) - Nitrat p.A., $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$,
Merck Nr. 2753,

ad 100 ml Aqua bidest.

100 ml Lösung aus 90 ml 1 M Triäthanolamin und
10 ml 1 M Essigsäure

Natrium-Diäthylthiocarbaminat-Lösung 0,1 %

100 mg Natrium-Diäthylthiocarbaminat p.A.,
Merck Nr. 6689,

ad 100 ml Butanol - (2) - sekundär, Merck Nr. 9630

Palmitinsäure-Standard 40 μM

25,64 mg Palmitinsäure p.A., 98,8 %, Firma Serva
Heidelberg,

ad 100 ml Chloroform (= 1mM), 4 ml von dieser Lösung
ad 100 ml Chloroform (= 40 μM).

Letztere drei Lösungen müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden, die Kupferreagenzlösung und die Natrium-Diäthylthiocarbaminat-Lösung müssen jedoch jede Woche erneuert werden.

Durchführung

In geschliffene Reagenzgläser werden je 5 ml Chloroform (beim Standard 5 ml Palmitinsäure 40 μM), 2,5 ml Kupferreagenzlösung und (außer bei 2 Leerwerten und 2 Standardwerten) 0,5 ml Serumprobe einpipettiert. Bei leicht hämolytischem Serum kann man in alle Testansätze zusätzlich 0,5 ml 1 M Phosphatpuffer (pH = 7) geben. Nach sorgfältigem Verschluss der Schliffgläser mit lipoidunlöslichen Kunststoffstopfen werden alle Proben in einer dreidimensionalen Schüttelmaschine gleich-

mäßig geschüttelt. Anschließend wird das Gemisch in 10 ml - Zentrifugengläser gegossen und 15 min bei 3000 g zentrifugiert. Von den sich bildenden 2 Phasen wird die obere wässrige Phase mit dem überschüssigen Kupferreagenz durch eine ausgefällte Eiweisschicht von der unteren Chloroformphase getrennt. Mit einer an die Wasserstrahlpumpe angeschlossenen lipoidunlöslichen Kunststoffkapillare wird nun einschließ-lich der an der Glaswandung haftenden Tropfen die obere Kupferphase und anschließend vorsichtig die Eiweisschicht abgesaugt. Sorgfältig vermeidend, daß die Glaswand berührt und damit Kupfer übertragen wird, werden sofort 3 ml des flüchtigen Chloroformrückstandes in ein kleines Schliffglas abpipettiert, das zur Vermeidung von Verdampfung schnell mit einem Glasstopfen verschlossen wird. Erst kurz vor der Extinktionsmessung im Photometer werden 0,5 ml Natriumdiäthylthiocarbaminat-Lösung einpipettiert und nach dem Schütteln das Gemisch in die Eppendorf-Durchlaufküvette gegossen. Die Extinktionen werden gemessen bei 436 nm gegen Wasser.

Von der Extinktion der Proben und des Standards wird die Extinktion des Leerwerts subtrahiert und danach die Konzentration der nichtveresterten Fettsäuren im Serum berechnet nach der Formel

$$c = E_{\text{Probe}} \cdot \frac{c_{\text{Standard}}}{\xi_{\text{Standard}}} \cdot 10 \left[\mu\text{M} \right];$$

der Faktor 10 kommt dadurch zustande, daß beim Standard 5 ml Palmitinsäure-Standardlösung eingesetzt werden, während bei den Proben ein Volumen von nur 0,5 ml Serum eingesetzt wird. Da in unserem Fall $c_{\text{Standard}} = 40 \mu\text{M}$ beträgt, gilt

$$c = E_{\text{Probe}} \cdot \frac{400}{E_{\text{Standard}}} \left[\mu\text{M} \right].$$

Bei der nichtveresterten Fettsäurebestimmung arbeiteten wir mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 3,8 %.

Glycerin

Die Glycerinkonzentration im Serum bestimmten wir nach der von Kreutz (1962) angegebenen Methode.

Glycerin wird durch Glycerokinase unter Verbrauch von ATP zu Glycerin - 1 - Phosphat phosphoryliert; unter Rückumwandlung des entstehenden ADP zu ATP wird Phosphoenolpyruvat durch Pyruvatkinase zu Pyruvat dephosphoryliert. Pyruvat schließlich wird durch LDH zu Lactat reduziert, die gleichzeitige Oxydation von $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ zu NAD ist als Extinktionsabnahme im Photometer abzulesen und der Glycerinkonzentration proportional.

Benötigte Reagentien:

Pufferlösung

5,6 g Triäthanolaminhydrochlorid (Boehringer Nr. 15325)
ad 100 ml Aqua bidest.,
0,64 g Natriumcarbonat Na_2CO_3 p.A. wasserfrei,
Merck Nr. 6392,
10 g Magnesiumsulfat $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ p.A., Merck Nr. 5886.
Der pH-Wert der Lösung beträgt 7,5 - 7,6 .

$\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ - ATP - PEP - Lösung

20 mg $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$, Diphosphopyridinnucleotid reduziert,
Boehringer Nr. 15142,
40 mg PEP, Phosphoenolpyruvat kristallin,
Boehringer PEP-C Nr. 15308,
40 mg ATP, Adenosin - 5 - triphosphat,
Boehringer ATP Nr. 15028, in 8 ml 5-prozentige
Natriumbicarbonatlösung NaHCO_3 , Merck Nr. 6329

LDH - PK - Lösung

0,35 ml LDH - Boehringer Nr. 15371, 10 mg/ml ,
2,0 ml Pyruvatkinase - Boehringer Nr. 15744, 10 mg/ml ,

GK - Lösung

Glycerokinase - Boehringer Nr. 15746, 1 mg/ml .

Unser Testansatz in Normalküvetten, den wir im temperierbaren Küvettenhalter bei 25°C inkubierten, setzte sich zusammen aus

1. 2,3 ml Pufferlösung
2. 0,2 ml $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ - ATP - PEP - Lösung
3. 0,5 ml Serum als Probe (beim Leerwert 0,5 ml Aqua bidest.)
4. 0,03 ml LDH - PK - Lösung.

Testansatz mit einem Plastikspatel gut mischen; nach Stabilisierung der Reaktion (Pyruvat wird in der Probe unter Extinktionsabnahme bei

schnellablaufender Reaktion zu Lactat umgewandelt; Kontrolle mit dem Direktschreiber) wird E_1 bei 334 nm im Photometer abgelesen.

Start der Reaktion mit

5. 0,02 ml GK - Lösung

Erneut gut mischen und nach etwa 4 min (die Reaktion läuft sehr schnell ab) ablesen von E_2 .

Für die Extinktionsdifferenz dE_0 gilt:

$$dE_0 = E_1 - E_2$$

davon Abzug der Extinktionsdifferenz des Leerwertes dE_L :

$$dE_L = E_{L1} - E_{L2}$$

Daraus ergibt sich dann die der Glycerinkonzentration proportionale Extinktionsänderung dE :

$$dE = dE_0 - dE_L$$

Bei der Berechnung des Verdünnungsfaktors F_{TA} in unserem Testansatz

$$F_{TA} = \frac{2,3 + 0,2 + 0,465 + 0,03 + 0,02}{0,5} = 6,03$$

wurde für Serum ein Volumenverdrängungseffekt von 7 % angenommen (Bergmeyer et al. 1970); d.h. kleinmolekulare Substanzen in 0,5 ml Serum sind in 0,465 ml Flüssigkeit gelöst.

dE und F_{TA} eingesetzt in die Lambert-Beer'sche Gleichung ergibt sich für die Glycerinkonzentration im Blut:

$$c = \frac{dE}{\xi_{334 \text{ nm}} \cdot d} \cdot F_{TA} = \frac{dE}{6,0} \cdot 6,03 \text{ [mM]}$$

$$c = dE \cdot 1,005 \text{ [mM]}.$$

Bei der Glycerinbestimmung arbeiteten wir mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 3,6 %.

2.7. Insulinbestimmung

Die radioimmunologische Seruminsulinbestimmung, modifiziert nach Hales und Randle (1963), wurde von Fr. Zauner und Fr. Sieber durchgeführt. In der Inauguraldissertation von Herrn D. Frommelt (1979) findet sich eine ausführliche Beschreibung dieser Methode.

2.8. Statistische Berechnungen

Die Signifikanz von Unterschieden zwischen den Werten vor und nach PROPRANOLOL-Gabe wurde mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Vorzeichen-Rangtest zum Vergleich zweier verbundener Stichproben) geprüft. Signifikante Unterschiede sind mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens $2\alpha \leq 0,05$ angegeben. Mittelwerte werden aufgeführt mit $\bar{x} \pm \text{S.E.}$.

3. Ergebnisse

3.1. Arbeit

Während der ersten 10-minütigen Arbeitsphase am Handergometer betrug die mittlere Leistung (Tab. 1) zwischen 0,9 Watt bzw. 5,5 kpm/min bei der Gruppe der manifesten Diabetiker bis 1,6 Watt bzw. 9,7 kpm/min bei den subklinischen Diabetikern. So ergab sich zwischen den Probandengruppen doch ein Unterschied bis zum 1,8-fachen, was zum Einen auf das wesentlich höhere Durchschnittsalter der Gruppe m.D. (60,0 Jahre) gegenüber dem Kollektiv s.D. (37,5 Jahre) zurückzuführen ist, zum Anderen sicherlich auch auf die geringe und nicht repräsentative Anzahl der Versuchspersonen (je Gruppe zu 4 Probanden).

Die mittlere Leistung während der zweiten 10-minütigen Arbeitsphase unter dem Einfluß von PROPANOLOL wies Werte zwischen 1,0 Watt bzw. 6,1 kpm/min bei den manifesten Diabetikern und 2,1 Watt bzw. 12,6 kpm/min bei den subklinischen Diabetikern auf. Bei letzterer Gruppe fiel die Leistungssteigerung deshalb so besonders hoch aus, weil der Proband Nr. 6 seine Arbeitsleistung nahezu verdoppelte. Dennoch wäre auch ohne diese excessive Steigerung des Letztgenannten eine, wenn auch geringere, Erhöhung der Leistung der zweiten gegenüber der ersten Arbeitsphase zu verzeichnen gewesen.

Zwischen der Patientengruppe der subklinischen Diabetiker und jener der manifesten Diabetiker war in der zweiten Arbeitsphase ein Unterschied bis zum 2-fachen der Leistung zu registrieren.

Sowohl für das Gesamtkollektiv $n=10$ (N.D.+s.D.+m.D.) als auch für das Kollektiv der Diabetiker $n=8$ (s.D.+m.D.) ergibt sich während der Arbeitsphase unter PROPANOLOL eine signifikante Zunahme der Leistung um jeweils ca. 0,3 Watt bzw. 1,8 kpm/min (für $n=10$ und $n=8$ jeweils $2\alpha \leq 0,05$).

Die Größenordnung am Handergometer ist mit Fahrradergometerbelastungen von 50 bis 1200 kpm/min bzw. 8,2 bis 196,1 Watt (Keul et al. 1968; Wahren et al. 1971) nicht zu vergleichen. Ähnliche Belastungen wie wir haben Autoren, die ebenfalls den Unterarm als Modell benutzten, am Handergometer durchgeführt (Wahren 1970; Jorfeldt et al. 1970); als mäßig schwere Arbeit gelten bei Wahren 8 - 10 kpm/min, und 15 - 20 kpm/min wirken innerhalb weniger Minuten als erschöpfend.

Tab. 1 Leistung am Handergometer in Watt während der Arbeitsphasen
vor und nach der Applikation von Propranolol
Einzel- und Mittelwerte

Nr.	Leistung (Watt)		Gruppe	n		Leistung (Watt)	
		Propranolol					Propranolol
1	1,444	1,792	N.D.	2	$\bar{x}$	1,315	1,411
2	1,186	1,029			S.E.	0,129	0,382
3	1,725	1,767	s.D.	4	$\bar{x}$	1,592	2,066
4	1,618	1,943			S.E.	0,051	0,337
5	1,499	1,511	m.D.	4	$\bar{x}$	0,906	1,058
6	1,526	3,042			S.E.	0,046	0,095
7	0,935	0,781	s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	1,249	1,562
8	0,783	1,193			S.E.	0,133	0,250
9 ^x	0,903	1,091	N.D.+ s.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$	1,262	1,532
10	1,004	1,166			S.E.	0,107	0,206

3.2. Muskeldurchblutung

In der ersten Ruhephase betrug die Durchblutung (Tab. 2, 17a; Abb. 2) um $1,6 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$ und stieg in der ersten Arbeitsphase um ca. das 9-fache auf im Mittel $14,5 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$, bezogen auf 1 Watt geleistete Arbeit, an. Der mittlere Erholungswert betrug ungefähr $2,3 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$.

Unter PROPRANOLOL stieg die Ruhedurchblutung geringfügig, aber signifikant, auf einen Mittelwert von $2,3 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$ an. Während Arbeit stieg die Muskeldurchblutung (wieder bezogen auf 1 Watt geleistete Arbeit) im Mittel auf $8,9 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$, was einer Zunahme um etwa das 3,9-fache entspricht. Im Vergleich zur ersten Arbeitsphase bedeutete das aber eine deutliche, auch signifikante Abnahme um das 1,6-fache. Der Erholungswert unter dem Beta-Rezeptorenblocker lag mit ungefähr $2,5 \text{ ml/min} \cdot 100 \text{ g}$ fast auf dem gleichen Niveau wie der erste entsprechende Wert.

Sämtliche gerade aufgeführten Zahlen sind die Mittelwerte des Gesamtkollektivs $n=10$ (N.D.+s.D.+m.D.) . Im Falle der Muskeldurchblutung verzichteten wir auf eine graphische und textliche Darstellung der einzelnen Probandengruppen, weil in allen Gruppen, wie den Tabellen zu entnehmen ist, die Tendenz die gleiche ist:

Unter PROPRANOLOL kommt es, jeweils im Vergleich mit der entsprechenden Phase ohne Medikation, in der Ruhephase zu einer Zunahme, während Arbeit zu einer Abnahme und in der Erholungsphase zu einer Zunahme der Muskeldurchblutung.

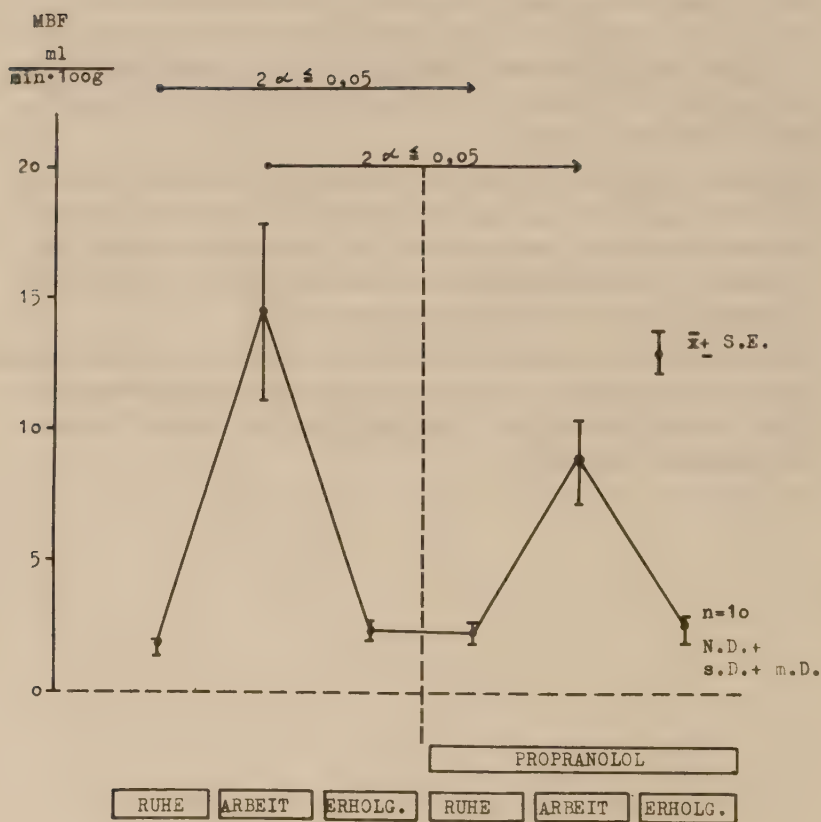


Abb. 2 Muskeldurchblutung

Legende zu den Abbildungen:

- Zu Abb. 2 Muskeldurchblutung
Abb. 4 Acetoacetat-Umsatz
Abb. 5 β -Hydroxybutyrat-Umsatz
Abb. 7 NFS-Umsatz
Abb. 9 Glycerin-Umsatz
Abb. 12 Insulin-Umsatz
Abb. 13 Acetoacetat-Clearance
Abb. 14 β -Hydroxybutyrat-Clearance

Die Werte der Arbeitsphasen in den genannten Abbildungen stammen aus den Tabellen 17a - d; in diesen Graphiken erscheinen die Ergebnisse während Arbeit nur auf 1 Watt Leistung vereinheitlicht. Für letztere Werte sind auch die Signifikanzen für den Vergleich der Arbeitsphasen vor und nach PROPRANOLOL-Gabe errechnet.

Für Abb. 2 - 14 gilt:

- für $n=10$ (N.D.+s.D.+m.D.)
- × für $n=8$ (s.D.+m.D.)
- für $n=4$ (m.D.)
- für $n=2$ (N.D.): ohne besondere Kennzeichnung

Sämtliche Signifikanzen sind für den Vergleich der entsprechenden Phasen vor und nach PROPRANOLOL-Gabe errechnet.

Signifikanzen konnten nur für die Kurven mit $n=10$ (N.D.+s.D.+m.D.) und $n=8$ (s.D.+m.D.) angegeben werden, weil der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen bei einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens $2\alpha \leq 0,05$ eine Beurteilung erst bei mindestens 6 Paaren erlaubt.

Legende zu den Tabellen:

In allen Tabellen ist hinter Proband Nr. 9 ein Kreuz (x) gezeichnet; das ist der Hinweis darauf, daß Patient Nr. 9 nicht PROPANOLOL erhalten hat, sondern PRACTOLOL!

- Zu Tab. 2 Muskeldurchblutung
- Tab. 4 Acetoacetat-Umsatz
- Tab. 6 β -Hydroxybutyrat-Umsatz
- Tab. 8 NFS-Umsatz
- Tab. 10 Glycerin-Umsatz
- Tab. 12 Insulin-Umsatz
- Tab. 13 Acetoacetat-Clearance
- Tab. 14 β -Hydroxybutyrat-Clearance

Die Arbeitswerte in den genannten Tabellen sind die Werte, welche aus den tatsächlich ermittelten Werten errechnet sind. In Tab. 17a - d sind die Ergebnisse während der Arbeitsphasen auf 1 Watt Leistung vereinheitlicht.

Sämtliche Signifikanzen für den Vergleich der Arbeitswerte vor und nach PROPANOLOL-Gabe sind für die Werte der Tab. 17a - d errechnet.

Tab. 2 Muskeldurchblutung in ml/min·100 g; Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung	
	1	1,780	20,165	1,950	1,990	19,130	1,970	
	2	0,810	13,415	1,730	1,995	2,275	2,590	
	3	3,235	18,210	4,880	5,630	13,200	6,470	
	4	0,915	2,510	1,150	1,535	9,710	1,550	
	5	1,610	13,000	1,630	1,755	8,695	1,660	
	6	3,245	15,280	2,860	1,555	12,925	1,360	
	7	1,390	19,330	1,970	1,410	14,600	1,600	
	8	1,215	31,865	3,920	2,925	15,580	4,370	
	9 ^x	1,355	12,270	1,190	2,515	13,150	1,840	
	10	0,640	12,355	1,970	1,270	7,425	1,420	
N.D.	2	$\bar{x}$ S.E.	1,295 0,485	16,790 3,375	1,840 0,110	1,993 0,003	10,703 8,428	2,280 0,310
s.D.	4	$\bar{x}$ S.E.	2,251 0,588	12,250 3,417	2,630 0,832	2,619 1,005	11,133 1,135	2,760 1,238
m.D.	4	$\bar{x}$ S.E.	1,150 0,174	18,955 4,610	2,263 0,582	2,030 0,408	12,689 1,824	2,308 0,693
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$ S.E.	1,701 0,352	15,603 2,943	2,446 0,475	2,324 0,514	11,911 1,037	2,534 0,662
N.D.+ s.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$ S.E.	1,620 0,292	15,840 2,381	2,325 0,384	2,258 0,408	11,669 1,508	2,483 0,526

3.3. Acetoacetat

Die mittleren Acetoacetatspiegel im arteriellen Blut (Tab. 3; Abb. 3) lagen bei den Stoffwechselgesunden in Ruhe bei 0,026 mM, in der Gruppe der subklinischen Diabetiker bei 0,046 mM sowie in der der manifesten Diabetiker bei 0,086 mM. Während der Arbeits- und Erholungsphase blieben die arteriellen Acetoacetatspiegel bei den einzelnen Probanden ziemlich konstant. Unter PROPRANOLOL nahm der mittlere Ruhewert im Vergleich zur entsprechenden ersten Phase sowohl für das Gesamtkollektiv $n=10$ als auch für $n=8$ (Diabetiker) signifikant um etwa das 1,1-fache zu. Ebenfalls kam es während der Arbeit unter PROPRANOLOL zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen Acetoacetatkonzentration, bezogen auf alle untersuchten Probanden ($n=10$).

Acetoacetat-Umsatz

Muskulararbeit führte beim Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) zu einer Steigerung der Acetoacetat-Umsatzrate (Tab. 4; Abb. 4) von 0,017 $\mu\text{Mol}/\text{min}\cdot 100$, um etwa das 4,1-fache in Ruhe auf 0,070 $\mu\text{Mol}/\text{min}\cdot 100$ g, umgerechnet auf 1 Watt geleistete Arbeit (Tab. 17b) an; in der Erholungsphase fiel diese Rate auf 0,031 $\mu\text{Mol}/\text{min}\cdot 100$ g ab. Im Gegensatz zu den anderen Gruppen wiesen die manifesten Diabetiker ausschließlich in der Arbeitsphase einen mit 0,151 $\mu\text{Mol}/\text{min}\cdot 100$ g um das 13,7-fache deutlich gegenüber den subklinischen Diabetikern erhöhten Umsatz auf, was jedoch auf die besonders stark positive a-v-Differenz bei normal erhöhter Muskeldurchblutung der beiden Patienten Nr. 7 und 10 zurückzuführen ist.

Unter PROPRANOLOL stieg die Ruhe-Umsatzrate im Vergleich zur ersten Phase für $n=10$ signifikant um etwa das 2,4-fache an, was nur zu einem geringen Teil mit der ebenfalls signifikant (um ca. das 1,4-fache) gesteigerten Muskeldurchblutung zu erklären ist. Im Gegensatz zur Muskeldurchblutung, die während der Arbeit unter PROPRANOLOL im Vergleich zur Muskulararbeit ohne Medikation abnahm, steigt die Acetoacetat-Aufnahme (uptake) unter dem Beta-Rezeptorenblocker bei Gesamtkollektiv ($n=10$) um ungefähr das 1,8-fache, was offenbar auf das Stoffwechselverhalten der Diabetiker zurückgeht; die Nichtdiabetiker zeigten beim Acetoacetat-Umsatz ein diskordantes Verhalten zur Muskeldurchblutung während der Arbeit. Während die Durchblutung unter PROPRANOLOL in der Arbeitsphase um ungefähr 36% abnahm, stieg der Acetoacetat-Umsatz um 1% an, was auf die erhöhte positive a-v-Differenz bei Patient Nr. 2 zurückgeführt werden kann. In der Erholungsphase blieb das Acetoacetat-Umsatz-Niveau vor und nach PROPRANOLOL-Gabe analog zur Muskeldurchblutung ziemlich konstant.

Tab. 3 Acetoacetatkonzentration im arteriellen Blut in mM;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe							
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1	0,018	0,017	0,025	0,028	0,014	0,027
	2	0,033	0,032	0,041	0,044	0,048	0,044
	3	0,023	0,025	0,030	0,030	0,036	0,028
	4	0,043	0,040	0,043	0,055	0,052	0,043
	5	0,072	0,071	0,079	0,073	0,057	0,059
	6	0,047	0,044	0,053	0,056	0,060	0,056
	7	0,065	0,065	0,070	0,069	0,069	0,043
	8	0,096	0,090	0,091	0,102	0,101	0,105
	9 ^x	0,083	0,078	0,085	0,098	0,087	0,082
	10	0,100	0,090	0,083	0,098	0,112	0,112
	n						
N.D.	2	$\bar{x}$	0,026	0,025	0,033	0,036	0,031
		S.E.	0,007	0,007	0,008	0,008	0,017
S.D.	4	$\bar{x}$	0,046	0,045	0,051	0,054	0,051
		S.E.	0,010	0,010	0,010	0,009	0,005
m.D.	4	$\bar{x}$	0,086	0,081	0,082	0,092	0,092
		S.E.	0,008	0,006	0,004	0,008	0,009
S.D. + m.D.	8	$\bar{x}$	0,066	0,063	0,067	0,073	0,072
		S.E.	0,010	0,009	0,008	0,009	0,009
N.D.+	10	$\bar{x}$	0,058	0,055	0,060	0,065	0,064
S.D.+ m.D.		S.E.	0,009	0,009	0,008	0,009	0,009

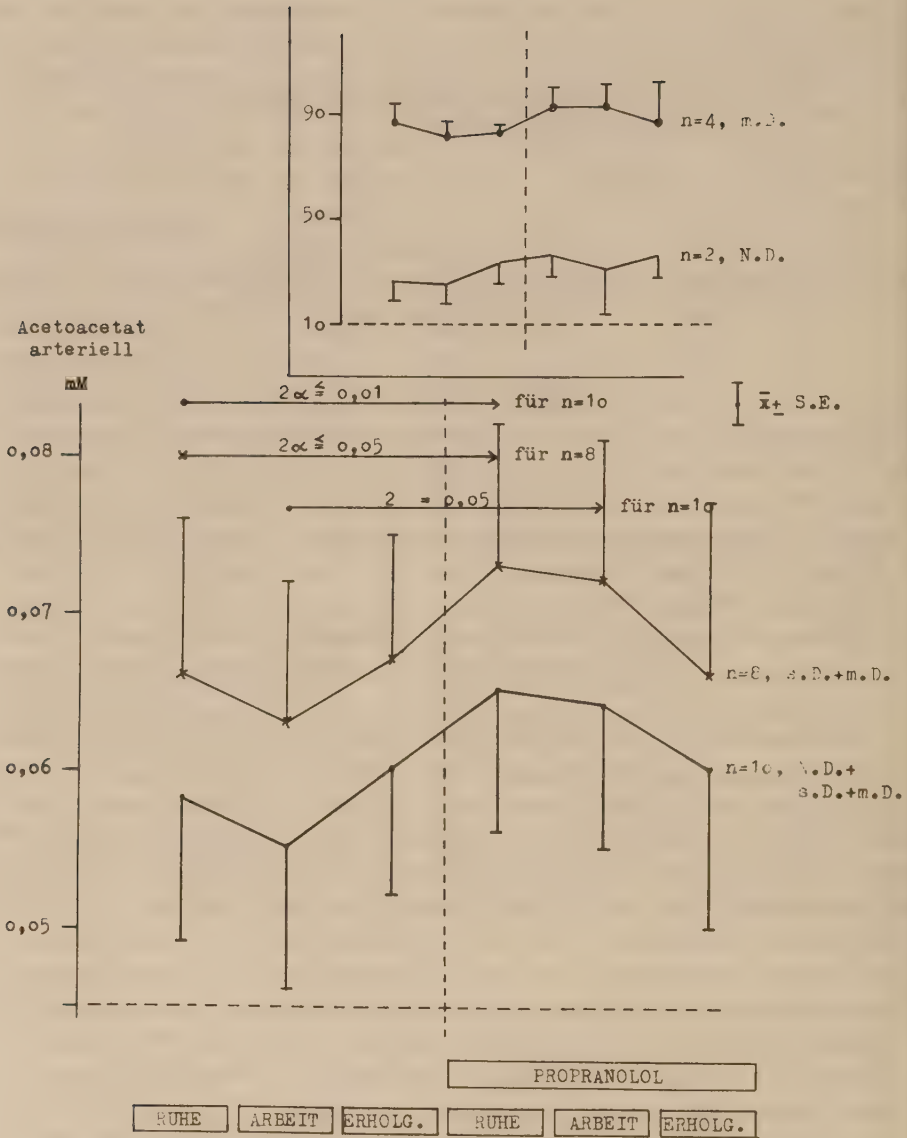


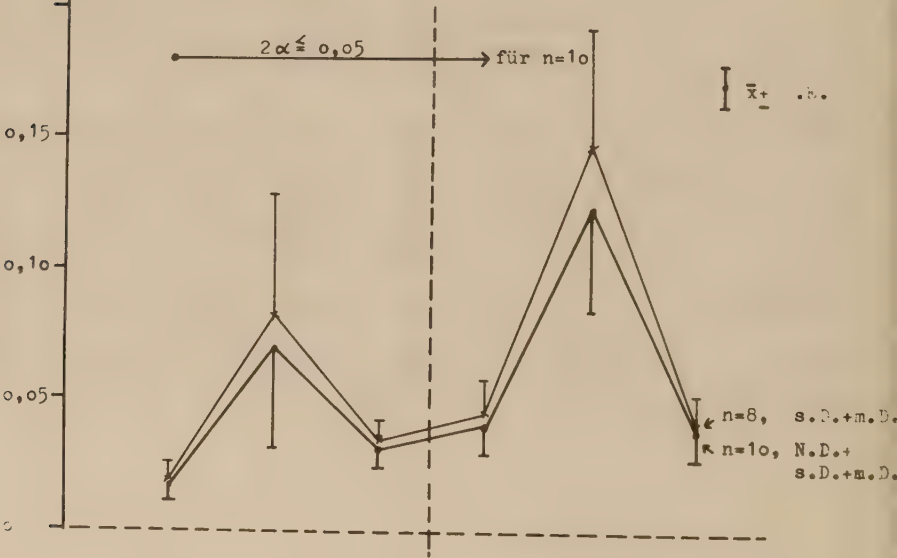
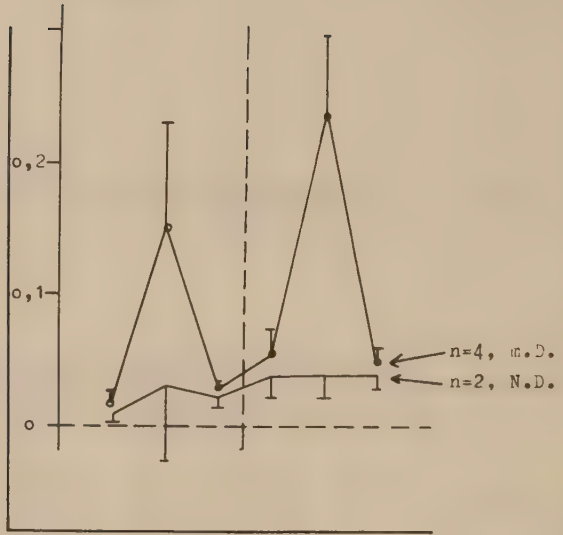
Abb. 3 Acetoacetatkonzentration im arteriellen Blut

Tab. 4 Acetoacetat-Umsatz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$; Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.		Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1		0,013	0,117	0,031	0,032	0,005	0,026
	2		0,003	-0,032	0,014	0,021	0,038	0,031
	3		0,040	0,143	0,083	0,078	0,208	0,097
	4		-0,001	-0,012	0,001	0,010	0,059	-0,006
	5		0,049	0,031	0,042	0,030	-0,006	0,018
	6		-0,010	-0,084	0,029	0,020	0,225	0,020
	7		0,022	0,249	0,035	0,031	0,288	0,018
	8		0,015	-0,025	0,016	0,024	0,122	0,083
	9 ^x		0,035	0,078	0,029	0,123	0,266	0,044
	10		0,005	0,283	0,033	0,033	0,252	0,043
N.D.	2	$\bar{x}$	0,008	0,043	0,023	0,027	0,022	0,029
		S.E.	0,005	0,074	0,008	0,005	0,016	0,002
S.D.	4	$\bar{x}$	0,020	0,020	0,039	0,035	0,122	0,032
		S.E.	0,015	0,048	0,017	0,015	0,057	0,022
m.D.	4	$\bar{x}$	0,019	0,146	0,028	0,053	0,232	0,047
		S.E.	0,006	0,073	0,004	0,023	0,037	0,013
S.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	0,019	0,083	0,034	0,044	0,177	0,040
		S.E.	0,007	0,047	0,008	0,013	0,038	0,012
N.D.+	10	$\bar{x}$	0,017	0,075	0,031	0,040	0,146	0,037
S.D.+ m.D.		S.E.	0,006	0,039	0,007	0,011	0,036	0,010

Acetoacetat-Umsatz

$\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$



PROPRANOLOL

RUHE

ARBEIT

ERHOLG.

PUHE

ARBEIT

ERHOLG.

Abb. 4 Acetoacetat-Umsatz

3.4. β -Hydroxybutyrat

Die arteriellen β -Hydroxybutyrat-Spiegel (Tab. 5) lagen während der einzelnen Phasen im Mittel um das 2,3-fache höher als die Acetoacetatwerte. Die Werte befanden sich ohne Beta-Rezeptorengabe in Ruhe beim Gesamtkollektiv ($n=10$) im Mittel bei 0,154 mM und fielen während der Arbeits- und Erholungsphase zwar konstant, aber nur unwesentlich ab. Ein analoges Verhalten bezüglich der Konzentrationsabnahme zeigten die beiden Diabetiker-Gruppen. Auffällig, jedoch gut erklärbar erschien, daß die mittleren arteriellen β -Hydroxybutyrat-Spiegel bei den Stoffwechselgesunden erheblich unter den Werten der Diabetiker lagen, weiterhin während der Arbeits- und der nachfolgenden Erholungsphase eine Konzentrationszunahme zu verzeichnen war.

Unter PROPRANOLOL-Gabe zeigten die arteriellen β -Hydroxybutyratkonzentrationen während Ruhe und Arbeit sowohl bei allen untersuchten Probanden ($n=10$) als auch bei den Diabetikern ($n=8$) gegenüber der ersten Phase eine merkliche, jedoch nicht signifikante Abnahme auf. In der anschließenden Erholungsphase kehrten die Werte ungefähr auf das Niveau der entsprechenden Phase ohne Medikation zurück.

β -Hydroxybutyrat-Umsatz

Beim Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) führte die Muskularbeit zu einer Steigerung der β -Hydroxybutyrat-Umsatzrate (Tab. 6; Abb. 5) von 0,71 $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ in Ruhe auf 0,561 $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$, umgerechnet auf 1 Watt geleistete Arbeit (Tab. 17b), wobei die β -Hydroxybutyrat-Aufnahme (uptake) gegenüber Ruhe bei den einzelnen Probandengruppen im Mittel um den Faktor 2,4 bis 153,2 erhöht war; dabei war die größte Aufnahme entsprechend dem jeweiligen Ketonkörperangebot an die Muskulatur bei den manifesten Diabetikern, die geringste bei den Nichtdiabetikern zu verzeichnen. Die Zunahme der Muskeldurchblutung betrug in derselben Phase aber nur das 3,5 bis 19,1-fache. In der darauffolgenden Erholungsphase war die β -Hydroxybutyrat-Umsatzrate beim Gesamtkollektiv mit -0,062 $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ negativ, was bedeutet, daß β -Hydroxybutyrat von der Unterarmmuskulatur abgegeben wurde. Ebenfalls fiel bei den beiden Diabetikergruppen (s.D.; m.D.) in der Erholungsphase ein diskordantes Verhalten zu den Nicht-

diabetikern (n=2) auf, da die Diabetiker im Mittel eine im Vergleich zur Arbeit um den Faktor 4,9 bis 11,9 verminderte negative β -Hydroxybutyrat-Umsatzrate im Gegensatz zur positiven jedoch auch um den Faktor 3,7 verminderten bei den Nichtdiabetikern aufwiesen. Die Muskeldurchblutung ging dabei um den Faktor 3,0 bis 9,7 in derselben Phase zurück. Im Gegensatz zu den anderen Gruppen wiesen die subklinischen Diabetiker in der Ruhephase eine stark erhöhte β -Hydroxybutyrat-Aufnahme (uptake) auf, was jedoch auf die besonders stark positive a-v-Differenz bei Patient Nr. 5 zurückzuführen ist. Die a-v-Differenzen kehrten insgesamt nach der Arbeitsphase langsamer auf Ruhewerte zurück als die Muskeldurchblutung, wie es für eine Diffusion von β -Hydroxybutyrat aus dem Gewebe nach einem Konzentrationsgradienten auch zu erwarten ist.

Unter PROPRANOLOL nahm der β -Hydroxybutyrat-Umsatz von Ruhe zu Arbeit entsprechend einer um den Faktor 2,4 bis 6,2 gesteigerten Muskeldurchblutung nur noch um den Faktor 4,0 bis 9,3 zu, wobei im Vergleich zur entsprechenden ersten Arbeitsphase nun unter Beta-Rezeptorengabe bei den Diabetikern (s.D.; m.D.) ein β -Hydroxybutyrat-Efflux aus dem Gewebe mit Maximum bei den manifesten Diabetikern mit 0,586 $\mu\text{mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ bestand; analog zu den Verhältnissen ohne Beta-Rezeptorengabe bestand bei den Nichtdiabetikern (n=2) jetzt unter PROPRANOLOL ein merklicher, jedoch erheblicher gegenüber der ersten Arbeitsphase verringerter positiver β -Hydroxybutyrat-Umsatz mit Aufnahme ins Gewebe. In der abschließenden Erholungsphase zeigten sich bei sämtlichen Probandengruppen positive gegenüber der zweiten Arbeitsphase um den Faktor 5,1 bis 16,7 verminderte β -Hydroxybutyrat-Umsatzraten, wobei die Werte wieder etwa auf die gleiche Ebene wie in der ersten Ruhephase zurückkehrten. Die β -Hydroxybutyrat- Ruhe-, Arbeits- und Erholungs-Umsätze waren beim Gesamtkollektiv (n=10) unter PROPRANOLOL kleiner als ohne Medikation, lediglich die mittleren Ruhe-Umsätze bei der Gruppe der Nichtdiabetiker und der manifesten Diabetiker waren unter PROPRANOLOL größer. Die Arbeitsmuskeldurchblutung war unter der Gabe des Beta-Rezeptorenblockers ebenfalls kleiner als ohne Medikation, jedoch die Ruhe-Muskeldurchblutung und die Durchblutung während der Erholung waren in der zweiten Phase größer. Der Grund für die gegenläufige Tendenz bei den Ruhe- und Erholungswerten vor und nach Pharmakon-Gabe zwischen Muskeldurchblutung und β -Hydroxybutyrat-Umsatz liegt in der stark schwankenden a-v-Differenz. Die Quantität der β -Hydroxybutyrat-Umsatzwerte wurde zum grösseren Teil durch die a-v-Differenzen bestimmt.

Tab. 5 β -Hydroxybutyratkonzentration im arteriellen Blut in mM;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung	
	1	0,043	0,047	0,064	0,065	0,052	0,064	
	2	0,067	0,109	0,098	0,110	0,118	0,102	
	3	0,030	0,034	0,033	0,043	0,043	0,042	
	4	0,181	0,192	0,177	0,172	0,152	0,199	
	5	0,447	0,231	0,215	0,185	0,097	0,179	
	6	0,055	0,040	0,035	0,051	0,045	0,047	
	7	0,123	0,127	0,111	0,119	0,123	0,126	
	8	0,174	0,287	0,179	0,198	0,205	0,219	
	9 ^x	0,222	0,142	0,113	0,104	0,065	0,134	
	10	0,193	0,112	0,122	0,126	0,126	0,161	
	n							
N.D.	2	$\bar{x}$	0,055	0,078	0,081	0,088	0,085	0,083
		S.E.	0,012	0,031	0,017	0,023	0,033	0,019
s.D.	4	$\bar{x}$	0,178	0,124	0,115	0,113	0,084	0,117
		S.E.	0,095	0,051	0,047	0,038	0,026	0,042
m.D.	4	$\bar{x}$	0,178	0,167	0,131	0,137	0,130	0,160
		S.E.	0,021	0,040	0,016	0,021	0,029	0,021
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	0,178	0,146	0,123	0,125	0,107	0,138
		S.E.	0,045	0,031	0,023	0,021	0,020	0,023
N.D.+	10	$\bar{x}$	0,154	0,132	0,115	0,117	0,103	0,127
s.D.+ m.D.		S.E.	0,039	0,027	0,019	0,017	0,017	0,020

Tab. 6 β -Hydroxybutyrat-Umsatz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung	
	1	0,032	0,294	0,039	0,034	0,297	0,020	
	2	-0,037	0,067	-0,010	0,002	-0,007	-0,005	
	3	0,040	0,219	0,005	0,068	0,219	0,123	
	4	0,004	0,011	-0,012	-0,039	-0,169	0,073	
	5	0,586	2,202	0,200	0,155	0,046	0,111	
	6	0,058	-0,073	-0,532	-0,134	-0,334	-0,024	
	7	-0,077	-1,649	-0,177	-0,123	-1,086	-0,099	
	8	-0,027	4,044	-0,082	-0,029	0,034	0,087	
	9 ^x	0,117	0,093	-0,079	-0,191	-1,246	0,127	
	10	0,009	0,168	0,030	0,019	0,209	0,026	
	n							
N.D.	2	$\bar{x}$	-0,003	0,181	0,015	0,018	0,145	0,008
		S.E.	0,035	0,114	0,025	0,016	0,152	0,013
S.D.	4	$\bar{x}$	0,172	0,590	-0,085	0,013	-0,060	0,071
		S.E.	0,138	0,541	0,157	0,063	0,121	0,033
m.D.	4	$\bar{x}$	0,006	0,664	-0,077	-0,081	-0,522	0,035
		S.E.	0,041	1,202	0,042	0,047	0,375	0,049
S.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	0,089	0,627	-0,081	-0,034	-0,291	0,053
		S.E.	0,074	0,610	0,075	0,040	0,202	0,028
N.D.+	10	$\bar{x}$	0,071	0,538	-0,062	-0,024	-0,204	0,044
S.D.+ m.D.		S.E.	0,060	0,485	0,061	0,033	0,171	0,023

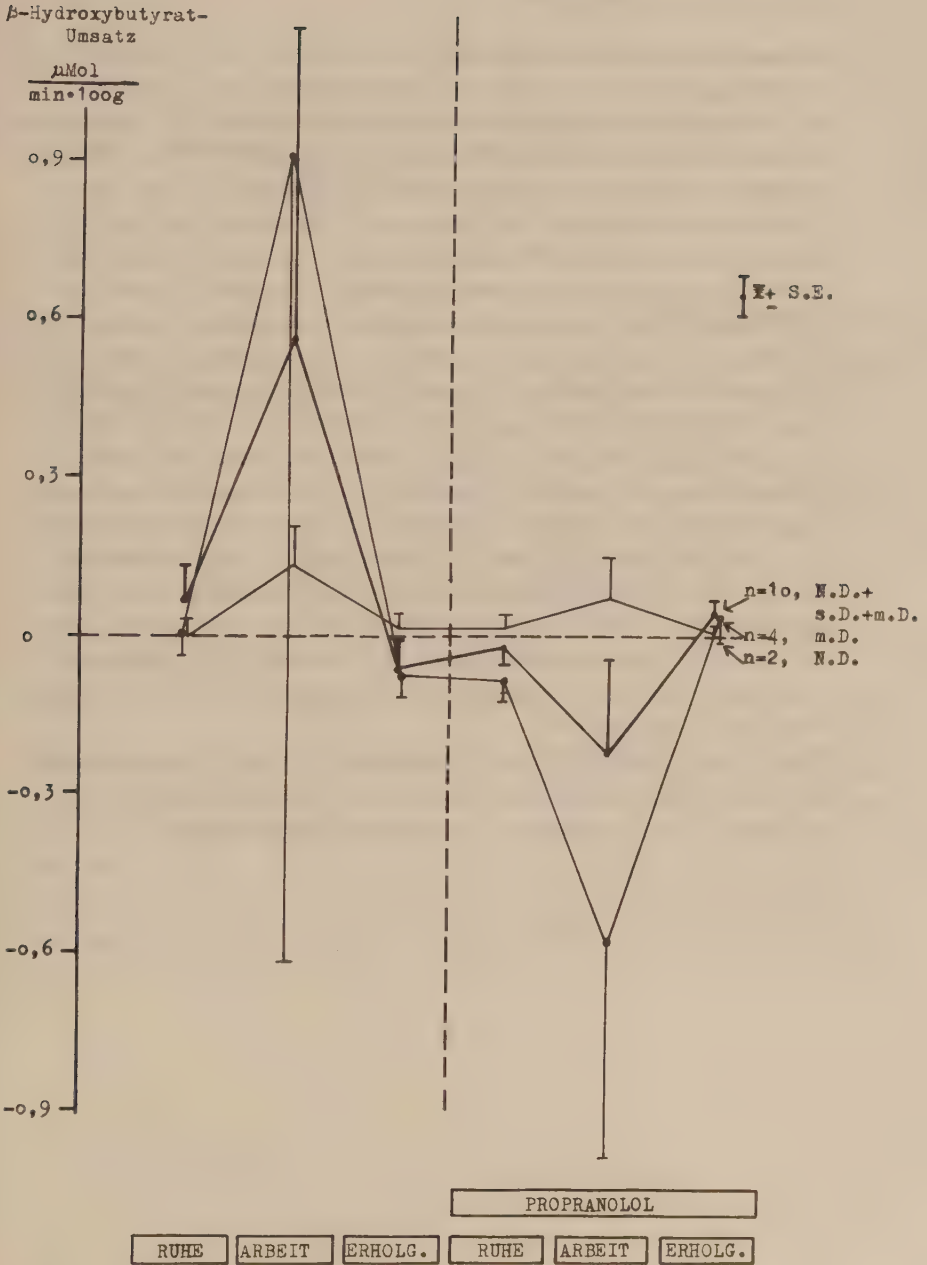


Abb. 5 β -Hydroxybutyrat-Umsatz

3.5. Nichtveresterte Fettsäuren

Bei den Stoffwechselgesunden lagen die mittleren Fettsäurespiegel im arteriellen Blut (Tab. 7; Abb. 6) in Ruhe um $509 \mu\text{Val/l}$ und damit um 31 % niedriger als die mittlere NFS-Konzentration der subklinischen Diabetiker bzw. um 38 % niedriger als die der manifesten Diabetiker. Während der ersten Arbeitsphase führte die Muskelarbeit bei sämtlichen Probandengruppen (N.D.; s.D.; m.D.) gegenüber Ruhe im Mittel zu einem Abfall der NFS-Konzentration im arteriellen Blut um etwa 6 %, ein Befund, der übereinstimmend von vielen Untersuchern beschrieben wurde. In der anschließenden Erholungsphase ergaben sich im Mittel bei den einzelnen Gruppen ähnlich arterielle Spiegel der nichtveresterten Fettsäuren wie bei der vorangegangenen Arbeitsphase. Unter PROPRANOLOL fielen beim Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) die arteriellen NFS-Spiegel sowohl während der Ruhe-, Erholungs- als auch der Arbeitsphase im Vergleich zu den entsprechenden Phasen ohne Medikation signifikant im Mittel um 18 % ab; besonders auffällig war dabei die massive Abnahme der NFS-Spiegel in Ruhe und während Arbeit bei den Nichtdiabetikern ($n=2$) unter PROPRANOLOL im Mittel um etwa 42 % im Vergleich zu den entsprechenden ersten Phasen. Auch der mittlere Erholungswert nahm für das Kollektiv der Diabetiker ($n=8$) unter PROPRANOLOL gegenüber dem entsprechenden Wert deutlich und stark signifikant ab.

Während des Versuchs mit dem Beta-Rezeptorenblocker blieben hingegen die arteriellen NFS-Spiegel in der Ruhe-, Erholungs- wie auch Arbeitsphase bei den einzelnen Probanden annähernd konstant.

Tab. 7 NFS-Konzentration im arteriellen Blut in $\mu\text{Val/l}$;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.		Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1		836,52	820,00	579,13	439,57	428,70	502,61
	2		180,70	184,56	204,21	150,88	148,42	166,32
	3		400,41	289,62	345,73	329,29	330,73	325,59
	4		532,59	682,25	764,04	660,68	575,28	723,60
	5		1133,16	1012,20	962,33	772,95	744,83	734,22
	6		901,51	967,68	1045,45	974,74	907,07	790,91
	7		764,23	691,16	609,23	510,77	496,92	466,15
	8		959,23	1015,83	965,95	820,63	850,84	805,75
	9 ^x		728,54	685,42	693,22	580,70	643,13	553,59
	10		852,34	525,77	552,54	562,28	610,95	448,68
	n							
N.D.	2	$\bar{x}$	508,61	502,28	391,67	295,23	288,56	334,47
		S.E.	327,91	317,72	187,46	144,35	140,14	168,15
s.D.	4	$\bar{x}$	741,92	737,94	779,39	684,42	639,48	643,58
		S.E.	168,07	166,36	156,14	135,03	123,20	107,02
m.D.	4	$\bar{x}$	826,09	729,55	705,24	618,60	650,46	568,54
		S.E.	51,44	102,84	91,58	68,95	73,79	82,33
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	784,00	733,74	742,31	651,51	644,97	606,06
		S.E.	82,91	90,55	84,96	71,28	66,51	64,09
N.D.+	10	$\bar{x}$	728,92	687,45	672,18	580,25	573,69	551,74
s.D.+ m.D.		S.E.	89,52	91,09	86,36	76,69	73,81	67,05

NFS-Konzentration
arteriell
μVal/l

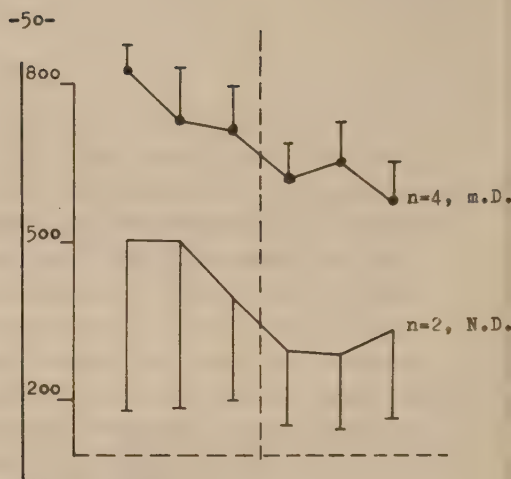
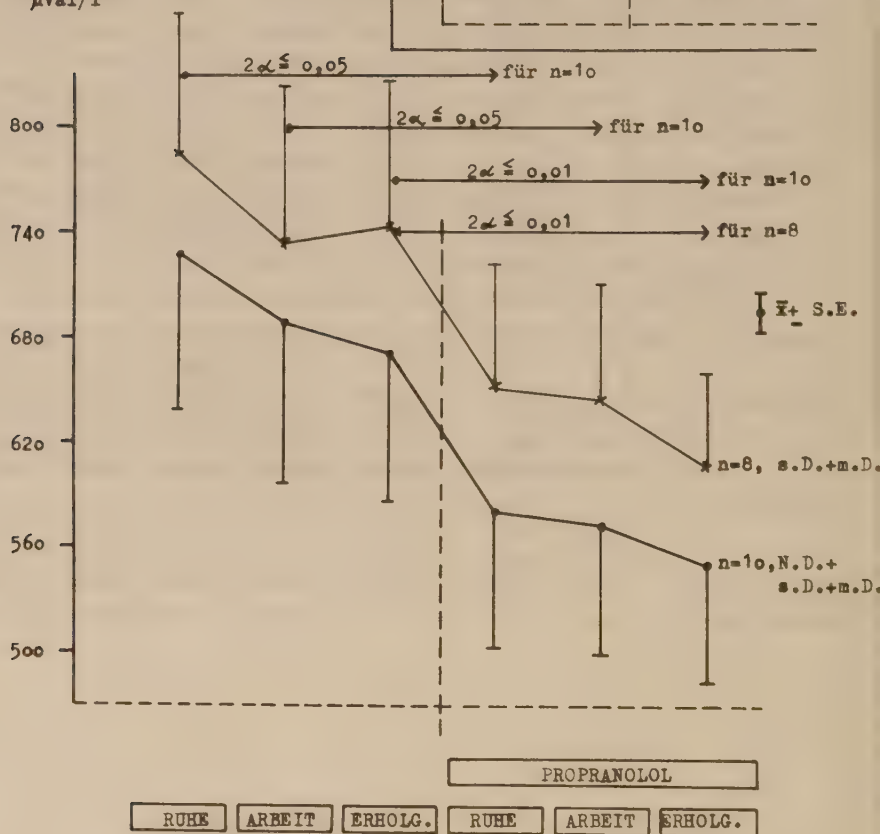


Abb. 6 NFS-Konzentration im arteriellen Blut

NFS-Umsatz

Bereits in Ruhe kam es beim Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) zu einer mässigen NFS-Abgabe aus der Muskulatur (release), die durch Muskelarbeit zu einer um das 12-fach gesteigerten negativen NFS-Umsatzrate (Tab. 8, 17c; Abb. 7) führte. Es fiel auf, daß sich subklinische und manifeste Diabetiker bezüglich uptake und release in der Ruhe- und Arbeitsphase ohne Medikation diskordant verhielten.

So zeigte die Gruppe der subklinischen Diabetiker in Ruhe im Mittel eine beträchtliche NFS-Abgabe, während der Arbeitsphase jedoch eine vermehrte Fettsäure-Aufnahme in die Muskulatur, was sowohl auf die stark erhöhte a-v-Differenz von Patient Nr. 5 zurückzuführen ist als auch auf die gesteigerte Muskeldurchblutung. Hingegen war bei den manifesten Diabetikern während Arbeit entsprechend der stark negativen a-v-Differenz bei Patient Nr. 8 eine erhebliche NFS-Abgabe aus der Muskulatur zu verzeichnen. Im Gegensatz zu den anderen Gruppen wiesen lediglich die Nichtdiabetiker ($n=2$) in der Erholungsphase einen negativen NFS-Umsatz auf, was jedoch durch die besonders stark negative a-v-Differenz bei Patient Nr. 1 bedingt ist.

Unter PROPRANOLOL kam es während Arbeit, bezogen auf alle untersuchten Probanden ($n=10$), zu einer um das 5,6-fache gesteigerten positiven NFS-Umsatzrate. Sowohl beim Gesamtkollektiv wie auch bei den einzelnen Gruppen kam es dabei während der Ruhe- und Arbeitsphase unter PROPRANOLOL zu einer NFS-Aufnahme (uptake) ins Gewebe, wobei die geringste bei den Stoffwechselgesunden zu verzeichnen war.

Während der abschließenden Erholungsphase unter PROPRANOLOL zeigte lediglich die Gruppe der manifesten Diabetiker eine negative NFS-Umsatzrate, die Stoffwechselgesunden und die subklinischen Diabetiker hatten hingegen eine gegenüber der Arbeitsphase um das 3,5-fache erniedrigte, aber positive Umsatzrate.

Tab. 8 NFS-Umsatz in $\mu\text{Val}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung	
	1	-0,078	-5,577	-0,275	-0,007	0,727	0,120	
	2	0,001	0,148	0,050	0,008	0,074	0,045	
	3	-0,065	-0,164	0,285	0,245	0,267	0,149	
	4	-0,051	0,041	0,057	0,079	0,048	0,042	
	5	0,198	3,714	0,233	0,254	1,806	0,234	
	6	-0,521	-1,176	-0,251	0,092	1,187	0,023	
	7	-0,094	-0,432	-0,117	-0,051	-0,159	-0,114	
	8	-0,103	-2,952	0,120	0,142	0,985	-0,428	
	9 ^x	0,102	0,501	0,031	-0,030	0,843	-0,039	
	10	0,098	-0,425	-0,019	-0,015	0,412	-0,104	
	n							
N.D.	2	$\bar{x}$	-0,039	-2,715	-0,113	0,001	0,401	0,083
		S.E.	0,040	2,863	0,163	0,008	0,327	0,038
s.D.	4	$\bar{x}$	-0,110	0,604	0,081	0,168	0,827	0,112
		S.E.	0,150	1,070	0,121	0,047	0,409	0,049
m.D.	4	$\bar{x}$	0,001	-0,827	0,004	0,012	0,520	-0,171
		S.E.	0,057	0,741	0,049	0,044	0,257	0,087
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	-0,055	-0,112	0,042	0,090	0,674	-0,030
		S.E.	0,077	0,661	0,062	0,042	0,231	0,071
N.D.+	10	$\bar{x}$	-0,051	-0,632	0,011	0,072	0,619	-0,007
s.D.+ m.D.		S.E.	0,061	0,758	0,058	0,033	0,192	0,058

NFS-Umsatz

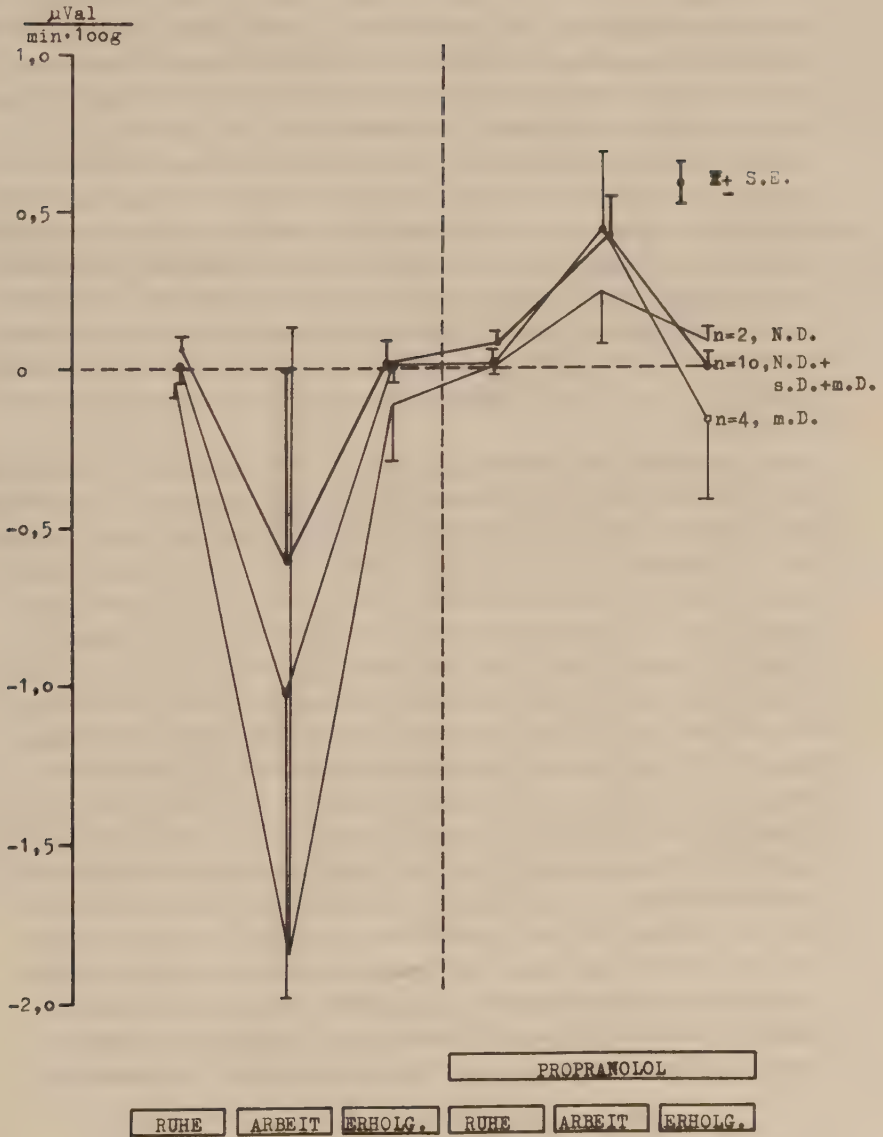


Abb. 7 NFS-Umsatz

3.6. Glycerin

Die mittleren arteriellen Glycerinspiegel (Tab. 9; Abb. 8) lagen bei den Stoffwechselgesunden in Ruhe um $64,8 \mu\text{M}$, in der Gruppe der subklinischen Diabetiker entsprechend 5 % höher bei etwa $67,9 \mu\text{M}$ und das Kollektiv der manifesten Diabetiker wies im Mittel einen um 12 % höheren arteriellen Glycerinspiegel von ungefähr $73,9 \mu\text{M}$ auf.

Während der ersten Arbeitsphase kam es sowohl beim Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) wie auch bei den einzelnen Gruppen zu einer um etwa mit 11 % in den einzelnen Gruppen gleichmäßig erhöhten mittleren arteriellen Glycerinkonzentration, wobei die größte bei den manifesten Diabetikern mit etwa $84,9 \mu\text{M}$ zu verzeichnen war. In der anschließenden Erholungsphase kehrten die erhöhten Arbeitswerte nur langsam im Mittel um etwa 3,3 % auf ein niedrigeres Konzentrationsniveau zurück, wobei die größte prozentuale Konzentrationsabnahme bei den manifesten Diabetikern gemessen wurde.

Unter PROPANOLOL wurden tendenziös dieselben Veränderungen der arteriellen Glycerinkonzentration festgestellt wie ohne Medikation. Im einzelnen kam es während Arbeit unter PROPANOLOL, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) zu einer gegenüber der entsprechenden Phase ohne Medikation signifikanten Abnahme der arteriellen Glycerinkonzentration; die Glycerinkonzentration sinkt dabei von $78,3 \mu\text{M}$ während Arbeit ohne Medikation auf $68,9 \mu\text{M}$ unter PROPANOLOL oder um 12 % ab. Es fiel auf, daß die Verringerung der arteriellen Glycerinkonzentration während Arbeit unter PROPANOLOL im Vergleich zur entsprechenden Phase bei den manifesten Diabetikern im Mittel mit 6 % wesentlich geringer lag als die entsprechende Abnahme bei den Stoffwechselgesunden und den subklinischen Diabetikern, die hier im Mittel bei 17 % lag. In der Erholungsphase fiel die arterielle Glycerinkonzentration unter PROPANOLOL im Vergleich zur entsprechenden ersten Phase sowohl für $n=10$ als auch für $n=8$ (Diabetiker) signifikant im Mittel um etwa 18 % ab; dabei zeigte sich, daß die Erholungswerte unter PROPANOLOL für sämtliche Probandengruppen auf ungefähr das Niveau der zweiten Ruhephase bei gleichzeitiger beträchtlicher Konzentrationsabnahme gegenüber der Arbeitsphase unter Beta-Rezeptorengabe zurückkehrten.

Tab. 9 Glycerinkonzentration im arteriellen Blut in μM ;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.		Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1		72,50	77,75	70,50	58,00	57,25	54,50
	2		57,00	62,00	65,50	49,75	58,00	50,50
	3		83,75	92,25	84,00	71,50	67,50	17,50
	4		53,75	72,00	77,00	57,50	55,75	67,50
	5		69,75	67,75	62,00	55,25	62,50	63,00
	6		64,25	71,25	75,50	65,75	67,75	67,50
	7		63,50	70,75	69,00	61,00	59,75	64,00
	8		86,25	85,25	59,00	58,75	64,25	62,50
	9 ^x		43,75	77,75	83,00	82,50	88,00	77,50
	10		102,25	106,00	110,50	97,50	108,50	90,50
	n							
N.D.	2	$\bar{x}$	64,75	69,98	68,00	53,88	57,63	52,50
		S.E.	7,75	7,88	2,50	4,13	0,38	2,00
S.D.	4	$\bar{x}$	67,88	75,81	74,63	62,50	63,38	53,88
		S.E.	6,25	5,56	4,60	3,75	2,81	12,17
m.D.	4	$\bar{x}$	73,94	84,94	80,38	74,94	80,13	73,63
		S.E.	12,82	7,62	11,18	9,23	11,31	6,56
S.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	70,91	80,38	77,50	68,72	71,75	63,75
		S.E.	6,70	4,69	5,70	5,18	6,25	7,41
N.D.+	10	$\bar{x}$	69,68	78,28	75,60	65,75	68,93	61,50
S.D.+ m.D.		S.E.	5,47	4,13	4,69	4,58	5,28	6,04

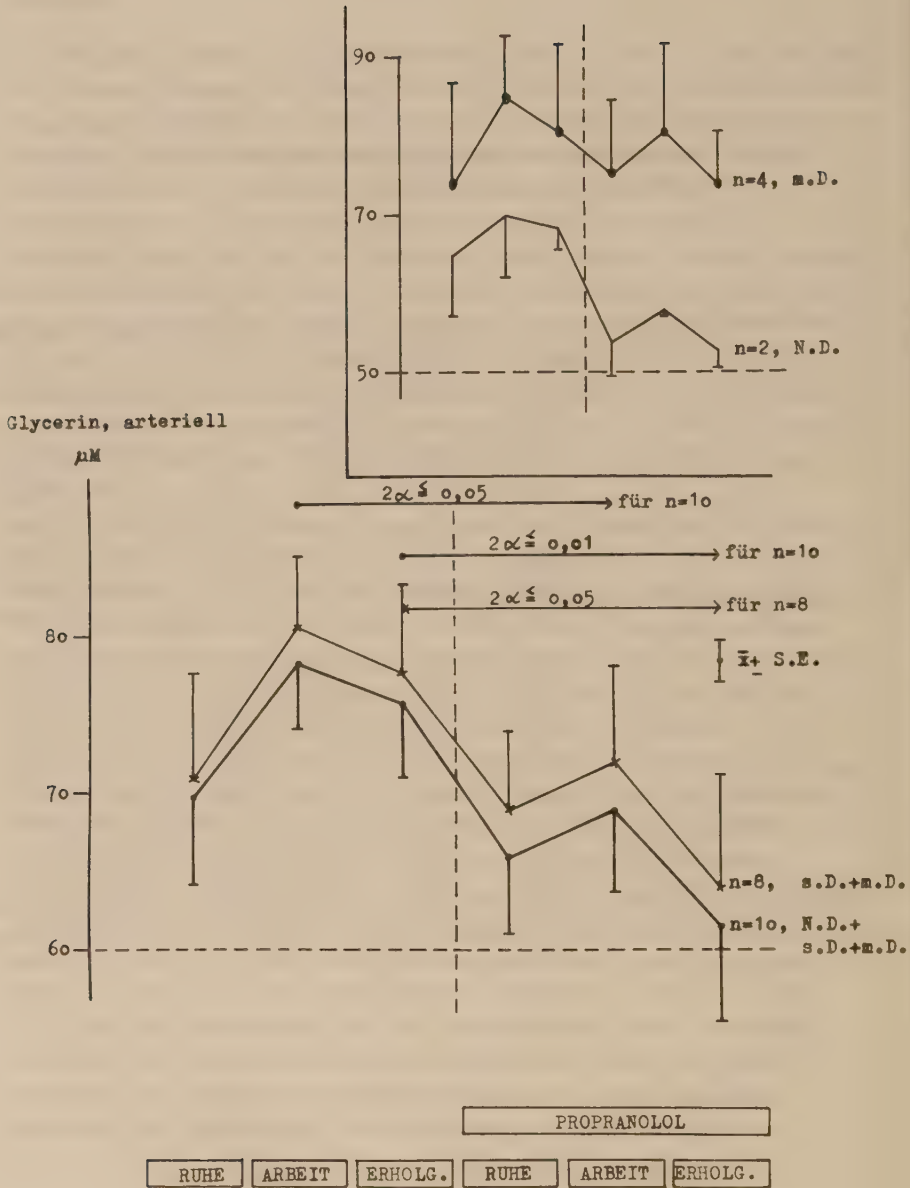


Abb. 8 Glycerinkonzentration im arteriellen Blut

Glycerin-Umsatz

Lediglich die Gruppe der Diabetiker ($n=8$) hatte in allen Phasen mit und ohne Medikation negative Substrat-Umsätze aufzuweisen, was bedeutet, daß in jeder Situation Glycerin aus der Unterarmmuskulatur abgegeben wurde. Analog zu den negativen mittleren a-v-Differenzen während der ersten Ruhephase ohne Medikation zeigten sich bei den einzelnen Probandengruppen sämtlich negative Glycerin-Umsatzwerte (Tab. 10, 17d; Abb. 9), wobei die größte bei den Nichtdiabetikern ($n=2$) zu verzeichnen war. Während der ersten Arbeitsphase kam es ausschließlich bei den subklinischen Diabetikern ($n=4$) zu einer etwa um das 1,8-fache gesteigerten Glycerin-Produktion gegenüber Ruhe. Sowohl bei den Stoffwechselgesunden als auch bei den manifesten Diabetikern kam es während der ersten Arbeitsphase zu einer beträchtlichen Glycerin-Aufnahme (uptake) ins Gewebe.

Da die Muskeldurchblutung in der ersten Arbeitsphase gegenüber Ruhe um das 3,5 bis 19,1-fache zunahm, der Glycerin-Umsatz in den einzelnen Probandengruppen während Arbeit jedoch erheblichen Schwankungen unterworfen war, muß man für dieses erheblich divergierende Stoffwechselverhalten die in dieser Phase wesentlich stärkeren Veränderungen der a-v-Differenzen verantwortlich machen. Im Gegensatz zu den anderen Gruppen wiesen allein die manifesten Diabetiker ($n=4$) in der Erholungsphase einen positiven Glycerin-Umsatz (uptake) auf, was jedoch auf die besonders stark positive a-v-Differenz bei Patient Nr. 8 zurückzuführen ist; die Nichtdiabetiker ($n=2$) zeigten hingegen während der Erholung den stärksten Glycerin-Efflux.

Unter PROPRANOLOL kam es während der ersten Ruhephase sowohl beim Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) als auch bei den Diabetikern ($n=8$) zu einer Verringerung des Glycerin-Umsatzes um den Faktor 2,7 bis 6,4 .

Im Gegensatz zur Muskeldurchblutung, die während Arbeit unter PROPRANOLOL im Vergleich zur Muskelarbeit ohne Medikation abnahm, stieg die Glycerin-Produktion unter dem Beta-Rezeptorenblocker

beim Gesamtkollektiv (n=10) um ungefähr das 11-fache an, was nicht zuletzt auf die besonders stark negative a-v-Differenz bei Patient Nr. 1 zurückzuführen ist.

Entsprechend den negativen mittleren a-v-Differenzen während der abschließenden Erholungsphase kam es unter PROPRANOLOL in den einzelnen Gruppen zu einem beträchtlichen Glycerin-Efflux, wobei der stärkste bei den subklinischen Diabetikern, der schwächste hingegen bei den manifesten Diabetikern zu sehen war.

Lediglich die Gruppe der subklinischen Diabetiker (n=4) zeigte unter dem Beta-Rezeptorenblocker in Ruhe eine Glycerin-Aufnahme (uptake) ins Gewebe, die sich anschließend unter Arbeit auf etwa die Hälfte reduzierte; auffallend ist in der Gruppe der subklinischen Diabetiker der deutliche Glycerin-Efflux in der anschließenden Erholungsphase.

Tab. 10 Glycerin-Umsatz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe							
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1	-49,03	44,56	-80,93	-30,38	-465,93	- 16,75
	2	- 3,34	30,80	- 8,65	-10,80	11,00	- 23,31
	3	4,75	-145,56	-21,96	57,89	- 61,77	-152,05
	4	- 4,50	0,94	- 1,15	- 2,29	12,08	6,98
	5	-25,39	- 1,02	-15,49	- 2,37	57,82	- 1,66
	6	-11,03	16,28	- 8,58	-14,39	14,40	- 5,44
	7	-23,79	-194,89	-36,45	-21,74	- 77,84	- 6,40
	8	11,32	310,60	82,32	20,36	17,32	24,04
	9 ^x	-58,43	-118,21	-45,22	-28,92	6,21	- 20,24
	10	1,30	- 22,47	22,66	-25,03	- 17,22	- 9,23
	n						
N.D.	2	$\bar{x}$ -26,19	37,68	-44,79	-20,59	-227,47	- 20,03
		S.E. 22,85	6,88	36,14	9,79	238,47	3,28
s.D.	4	$\bar{x}$ - 9,04	- 32,34	-11,80	9,71	5,63	- 38,04
		S.E. 6,34	37,94	4,48	16,31	24,81	38,09
m.D.	4	$\bar{x}$ -17,40	- 6,24	5,83	-13,83	- 17,88	- 2,96
		S.E. 15,54	111,35	29,62	11,49	21,24	9,48
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$ -13,22	- 19,29	- 2,98	- 2,06	- 6,13	- 20,50
		S.E. 7,93	54,68	14,26	10,25	15,76	19,34
N.D.+	10	$\bar{x}$ -15,81	- 7,90	-11,35	- 5,77	- 50,39	- 20,41
s.D.+ m.D.		S.E. 7,33	43,80	13,66	8,58	47,85	15,27

Glycerin-Umsatz

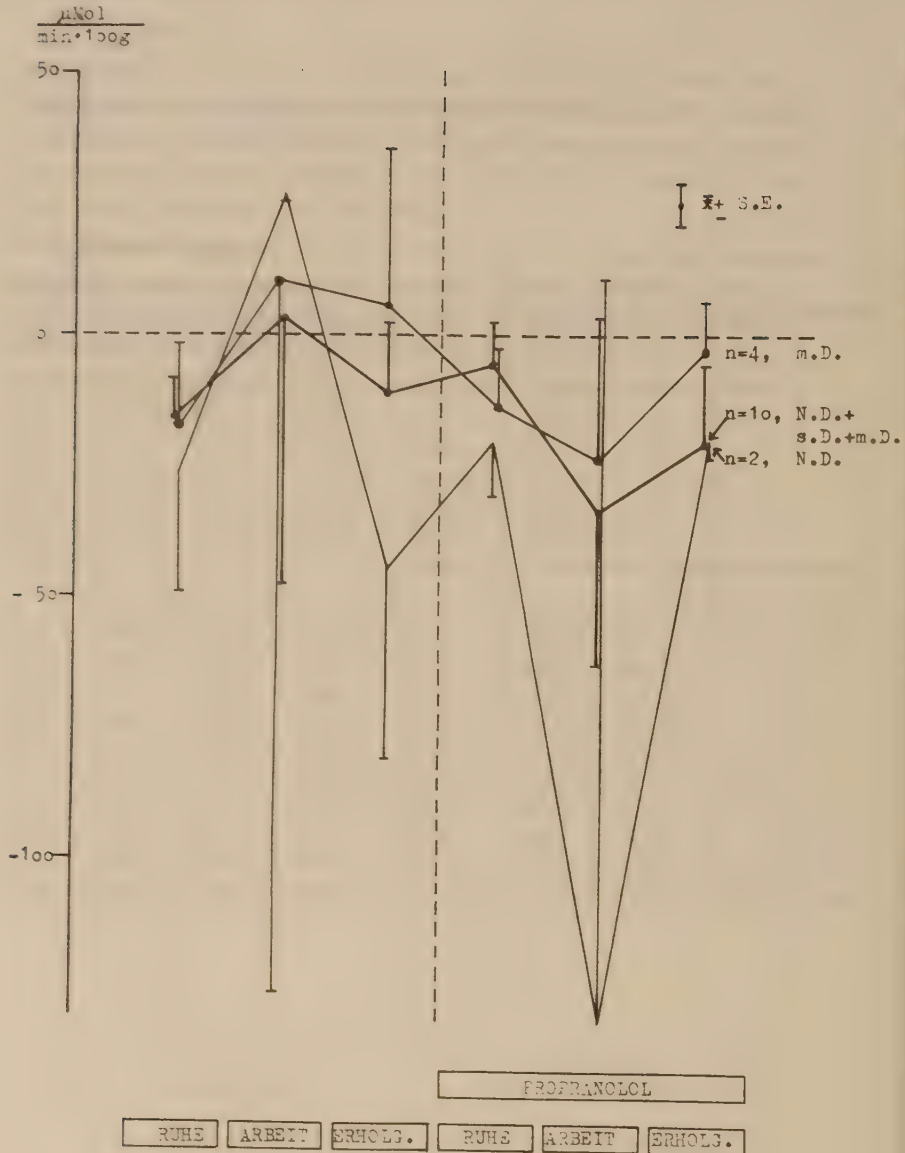


Abb. 9 Glycerin-Umsatz

3.7. β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient

Der β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient (Tab. 11, 12; Abb. 10a, 10b) im arteriellen Blut betrug in Ruhe bei den Nichtdiabetikern im Mittel 2,3 , bei den Diabetikern etwa 2,7 , wobei die subklinischen Diabetiker mit 3,2 den höchsten Wert aufwiesen; während der Muskularbeit stieg der spezifische Quotient lediglich bei den Stoffwechselgesunden um den Faktor 1,4 an. In der Erholungsphase stellten sich gegenüber der Ruhephase sowohl beim Gesamtkollektiv der Probanden (n=10) als auch bei den Diabetikern (n=8) im Mittel um etwa 26 % erniedrigte Quotienten ein. Im venösen Blut hingegen lag der Quotient in Ruhe bei allen untersuchten Probanden (n=10) im Mittel bei 2,6 und hatte seinen höchsten Wert bei den Stoffwechselgesunden; durch Muskularbeit trat sowohl bei den Nichtdiabetikern wie auch bei der Gruppe der Stoffwechselkranken ein leichter Abfall des β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotienten ein. In der Erholungsphase fiel auf, daß bei den manifesten Diabetikern annähernd der Ruhewert erreicht wurde, während bei den anderen Probandengruppen die Quotienten im Mittel um etwa 39 % gegenüber Ruhe höher waren. Das bedeutet, daß β -Hydroxybutyrat relativ höher stieg als Acetoacetat. Unter PROPRANOLOL kam es in Ruhe bei den Stoffwechselkranken (n=8) im Vergleich zur entsprechenden ersten Phase zu einer signifikanten Abnahme des arteriellen β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotienten. Auch während Muskularbeit kam es unter PROPRANOLOL bei derselben Probandengruppe zu einer deutlichen, signifikanten Abnahme des Quotienten. Die Erholungswerte wiesen sowohl für n=10 (Gesamtkollektiv) als auch für n=8 (Diabetiker) eine signifikante Zunahme auf; d.h., daß zu diesem Zeitpunkt β -Hydroxybutyrat relativ höher lag als Acetoacetat, oder anders ausgedrückt Acetoacetat eher zum Ruhewert zurückkehrte als β -Hydroxybutyrat. Während des Versuchs zeigte der unter PROPRANOLOL venöse β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient bei den Nichtdiabetikern im Mittel relativ konstante Werte. Bei den Diabetikern (n=8) fiel der Quotient während Muskularbeit unter PROPRANOLOL um etwa 15,5 % gegenüber der Ruhephase ab, um dann in der abschließenden Erholungsphase auf ungefähr das Ausgangsniveau der ersten Ruhephase ohne Medikation zurückzukehren.

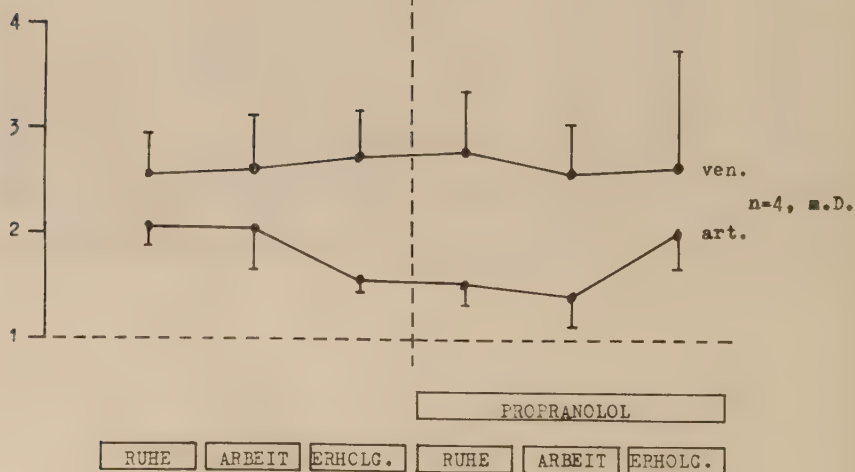
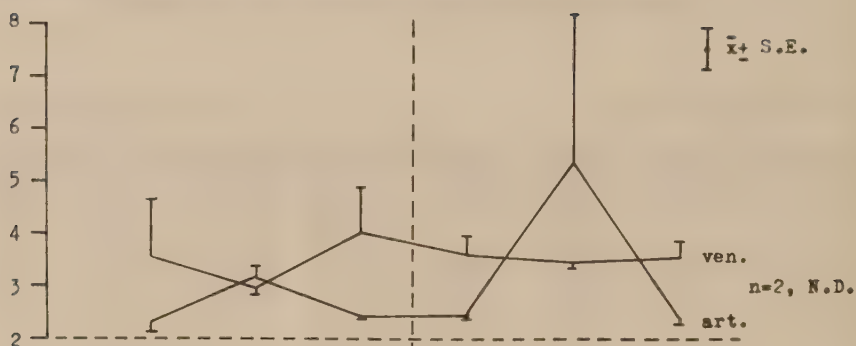
Tab. 11 Arterieller β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient;
Einzel- und Mittelwerte

		nach Propranolol-Gabe					
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1	2,407	2,971	2,560	2,394	8,188	2,370
	2	2,143	3,391	2,390	2,524	2,505	2,318
	3	1,304	1,360	1,100	1,434	1,246	1,500
	4	4,296	4,895	4,116	2,810	2,949	4,628
	5	6,204	3,291	2,722	2,521	1,696	3,034
	6	1,171	0,909	0,660	0,924	0,752	0,839
	7	1,907	1,962	1,586	1,721	1,778	2,930
	8	1,819	3,253	1,967	1,951	2,031	2,086
	9 ^x	2,667	1,838	1,329	1,107	0,745	1,634
	10	1,919	1,243	1,470	1,310	1,125	1,438
N.D.	2	$\bar{x}$	2,275	3,181	2,475	2,459	5,347
		S.E.	0,132	0,210	0,085	0,065	2,842
S.D.	4	$\bar{x}$	3,244	2,614	2,150	1,922	1,661
		S.E.	1,222	0,919	0,791	0,445	0,471
m.D.	4	$\bar{x}$	2,078	2,074	1,588	1,522	1,420
		S.E.	0,198	0,423	0,137	0,192	0,295
S.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	2,661	2,344	1,869	1,722	1,540
		S.E.	0,614	0,479	0,387	0,237	0,261
N.D.+ S.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$	2,584	2,511	1,990	1,870	2,302
		S.E.	0,487	0,396	0,316	0,211	0,692

Tab. 12 Venöser β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe							
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1	2,462	2,845	4,889	3,917	3,345	3,857
	2	4,690	3,032	3,152	3,260	3,610	3,250
	3	1,467	1,247	2,462	1,994	1,300	1,769
	4	3,975	4,502	4,452	4,078	3,962	3,234
	5	1,973	1,136	1,736	1,746	1,764	2,333
	6	0,884	0,898	5,140	3,389	1,667	1,585
	7	3,684	4,108	3,865	4,373	3,954	5,875
	8	2,365	2,272	2,299	2,192	2,193	2,314
	9 ^x	2,297	2,096	2,934	2,744	2,411	1,121
	10	1,968	1,994	1,818	1,858	1,654	1,244
N.D.	2	$\bar{x}$ 3,576 S.E. 1,114	2,939	4,021	3,589	3,478	3,554
S.D.	4	$\bar{x}$ 2,075 S.E. 0,671	1,946	3,448	2,802	2,173	2,230
M.D.	4	$\bar{x}$ 2,579 S.E. 0,379	2,618	2,729	2,792	2,553	2,639
S.D.+ M.D.	8	$\bar{x}$ 2,327 S.E. 0,369	2,282	3,088	2,797	2,363	2,434
N.D.+ S.D.+ M.D.	10	$\bar{x}$ 2,577 S.E. 0,374	2,413	3,275	2,955	2,586	2,658
			0,386	0,395	0,311	0,327	0,459

β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient



PROPRANOLOL

RUHE

ARBEIT

ERHOLG.

RUHE

ARBEIT

ERHOLG.

Abb. 10a Arterieller und venöser β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-quotient

β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient

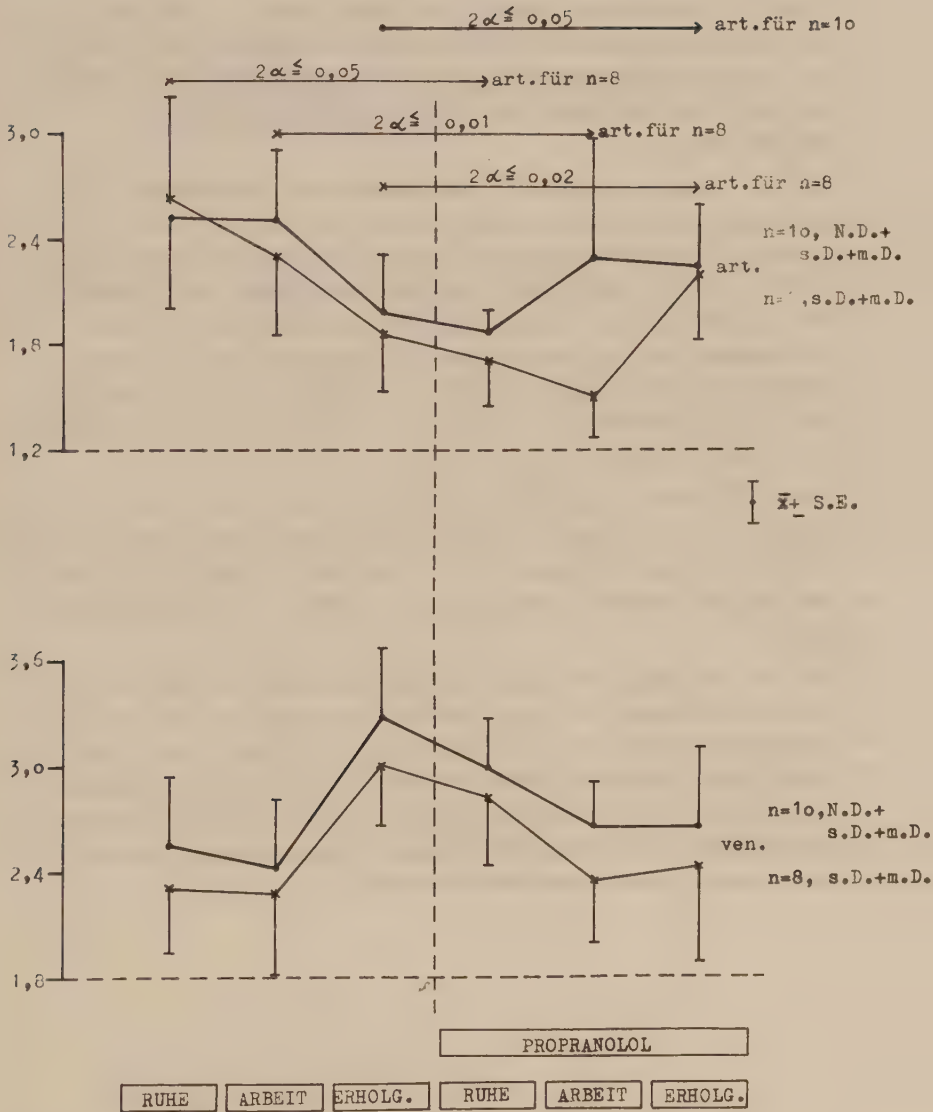


Abb. 10b Arterieller und venöser β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotient

3.8. Insulin

Der mittlere arterielle Seruminsulinspiegel (Tab. 13; Abb. 11) der Gruppe N.D. war mit im Mittel 8 bis 9 $\mu\text{E}/\text{ml}$ deutlich niedriger als bei den Diabetikern, deren Mittelwert zwischen 11 und 14 $\mu\text{E}/\text{ml}$ lag. Verantwortlich für die niedrigen Seruminsulinkonzentrationen der Nichtdiabetiker waren die deutlich erniedrigten Spiegel des Probanden Nr. 1 .

Bei den Gruppen N.D. und s.D. trat während der Arbeitsphase eine leichte Senkung der Insulinkonzentration ein, bei der Gruppe m.D. eine Erhöhung. In der Erholungsphase stieg die Konzentration bei den Gruppen N.D. und s.D. und ging bei den manifesten Diabetikern zurück. Die Patienten Nr. 7, 8 und 10, die mit Insulin behandelt wurden, fielen weder mit der Höhe noch mit dem Verhalten ihrer Insulinspiegel aus dem Rahmen, so daß wir eine Störung der Insulinbestimmung im Radio-Immuno-Assay durch potentielle Antikörper im Probandenserum nicht annahmen.

Unter PROPANOLOL sanken die arteriellen Seruminsulinspiegel in jeder einzelnen Phase gegenüber der Vergleichsphase ohne Medikation deutlich; in der Erholungsphase ergab sich für das Gesamtkollektiv ($n=10$) als auch für die Diabetiker ($n=8$) unter PROPANOLOL eine signifikante Abnahme.

Auch bei der NFS-Konzentration im arteriellen Blut zeigten sich im Vergleich der Ruhe-, Arbeits- und Erholungsphasen vor und nach Beta-Rezeptoren-Gabe bei allen untersuchten Probanden ($n=10$) eine signifikante Abnahme der Konzentration. Ebenfalls zeigten die Erholungswerte unter PROPANOLOL für die Diabetiker ($n=8$) im Vergleich zur entsprechenden ersten Phase analog zur arteriellen Insulinkonzentration einen signifikanten Abfall.

Tab. 13. Insulinkonzentration im arteriellen Blut in $\mu\text{E}/\text{ml}$;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe

	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1	2,555	2,555	2,070	1,820	2,560	2,970
	2	15,080	13,130	13,950	11,290	10,215	11,190
	3	4,665	5,415	10,960	8,715	8,085	3,450
	4	11,430	10,010	11,240	9,995	8,745	8,750
	5	13,970	11,675	13,700	11,930	13,450	13,150
	6	19,180	19,540	19,990	16,250	14,560	18,680
	7	7,800	11,545	11,210	8,735	11,845	9,580
	8	12,915	14,180	11,230	11,115	10,440	7,840
	9 ^x	13,020	12,480	12,690	10,300	10,095	13,070
	10	10,415	10,995	11,800	12,885	9,990	11,850
N.D.	2	$\bar{x}$ 8,818 S.E. 6,626	7,843 5,288	8,010 5,940	6,555 4,735	6,388 3,828	7,080 4,110
S.D.	4	$\bar{x}$ 12,311 S.E. 3,016	11,660 2,941	13,973 2,098	11,723 1,647	11,210 1,635	11,008 3,236
m.D.	4	$\bar{x}$ 11,038 S.E. 1,236	12,300 0,698	11,733 0,347	10,759 0,864	10,593 0,428	10,585 1,166
S.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$ 11,674 S.E. 1,528	11,980 1,409	12,853 1,072	11,241 0,880	10,901 0,791	10,796 1,594
N.D.+ S.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$ 11,103 S.E. 1,571	11,153 1,467	11,884 1,384	10,304 1,171	9,999 1,038	10,053 1,484

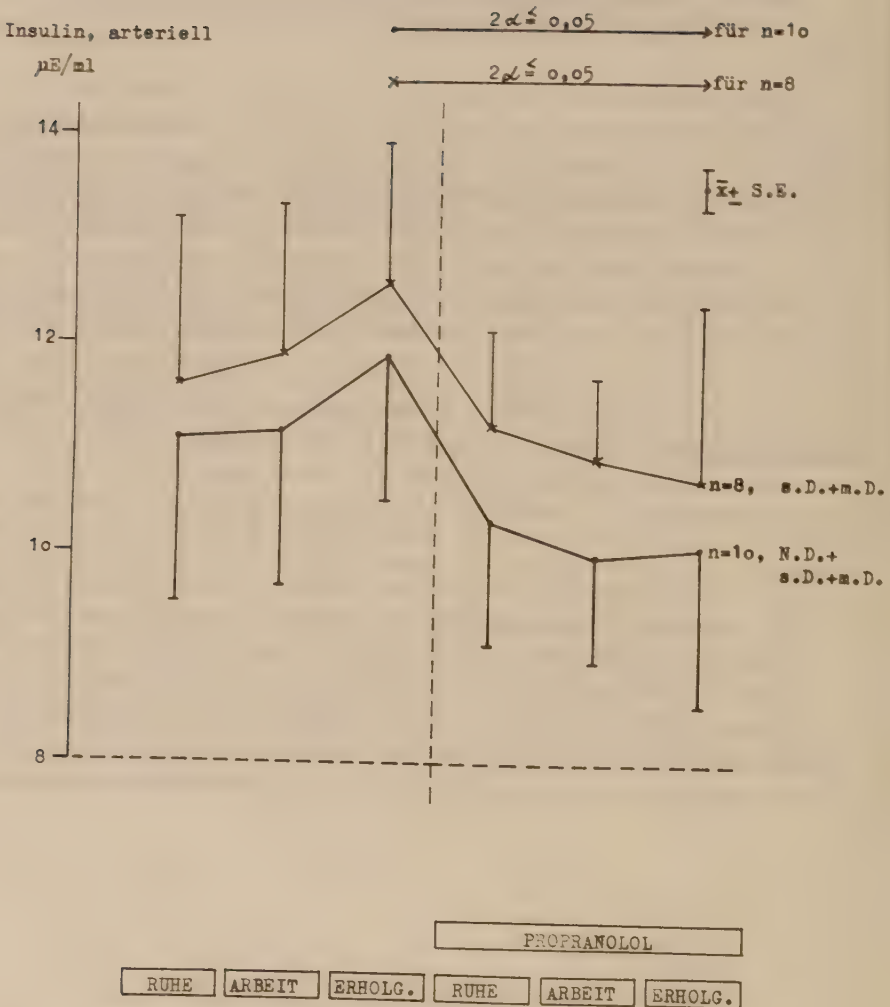


Abb. 11 Insulinkonzentration im arteriellen Blut

Insulin-Umsatz

Bei den Gruppen N.D. und s.D. waren die mittleren a-v-Differenzen in den Ruhe- und Erholungsphasen zumeist positiv, bei den manifesten Diabetikern dagegen in der ersten Ruhe- und Erholungsphase negativ; nach PROPRANOLOL-Gabe waren sie auch bei der Gruppe m.D. überwiegend positiv. Entsprechend verhielt sich der Insulin-Umsatz (Tab. 14, 17d; Abb. 12). Während der ersten Arbeitsphase waren die Umsätze im Mittel negativ, wobei die manifesten Diabetiker am meisten Insulin aus dem Gewebe abgaben.

Die Umsatzwerte des Patienten Nr. 7 wurden zur Ermittlung der Mittelwerte nicht herangezogen, weil sein Umsatzwert während der ersten Arbeitsphase außerhalb des 2s-Bereichs lag.

Unter PROPRANOLOL änderte sich das Bild. Die mittleren Ruhewerte für das Gesamtkollektiv (n=9) und die Diabetiker (n=7) verdoppelten sich ungefähr, die Erholungswerte wurden leicht negativ. Der Substrat-Umsatz in der Arbeitsphase verringerte sich stark und signifikant und wurde positiv; d.h., daß unter dem Beta-Rezeptorenblocker Insulin in das Gewebe aufgenommen wurde.

Der verringerte Insulin-Umsatz in der zweiten Arbeitsphase kann nicht allein mit der zu diesem Zeitpunkt ebenfalls, aber nicht so stark verringerten Muskeldurchblutung erklärt werden.

Tab. 14 Insulin-Umsatz in $\mu\text{E}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung	
	1	-0,405	- 2,025	0,120	-0,450	- 7,045	-0,100	
	2	2,340	25,745	3,250	1,975	- 4,030	0,050	
	3	2,085	6,375	24,250	8,515	32,000	-8,350	
	4	1,750	5,575	1,470	2,575	4,380	1,950	
	5	4,755	-27,470	0,310	-1,225	5,385	2,590	
	6	1,770	- 2,595	19,990	-0,110	- 1,620	-0,880	
	(7)	(-3,375)	(88,865)	(-2,990)	(0,335)	(37,925)	(5,170)	
	8 ^x	-0,075	-30,505	-9,560	3,900	-38,635	-4,680	
	9 ^x	0,330	-19,330	4,760	2,045	5,290	6,420	
	10	-1,365	-29,190	-2,440	5,015	1,085	1,430	
N.D.	2	$\bar{x}$ S.E.	0,968 1,373	11,860 13,885	1,685 1,565	0,763 1,213	- 5,538 1,508	-0,025 0,075
s.D.	4	$\bar{x}$ S.E.	2,590 0,726	- 4,529 7,911	11,505 6,194	2,439 2,177	10,036 7,483	-1,173 2,508
m.D.	3	$\bar{x}$ S.E.	0,370 0,511	-26,342 3,526	-2,413 4,134	3,653 0,866	-10,753 13,994	1,057 3,210
s.D.+ m.D.	7	$\bar{x}$ S.E.	1,321 0,739	-13,877 6,251	5,540 4,616	2,959 1,233	1,126 7,849	-0,217 1,863
N.D.+ s.D.+ m.D.	9	$\bar{x}$ S.E.	1,243 0,611	- 8,158 6,516	4,683 3,581	2,471 1,016	- 0,354 6,413	-0,174 1,424

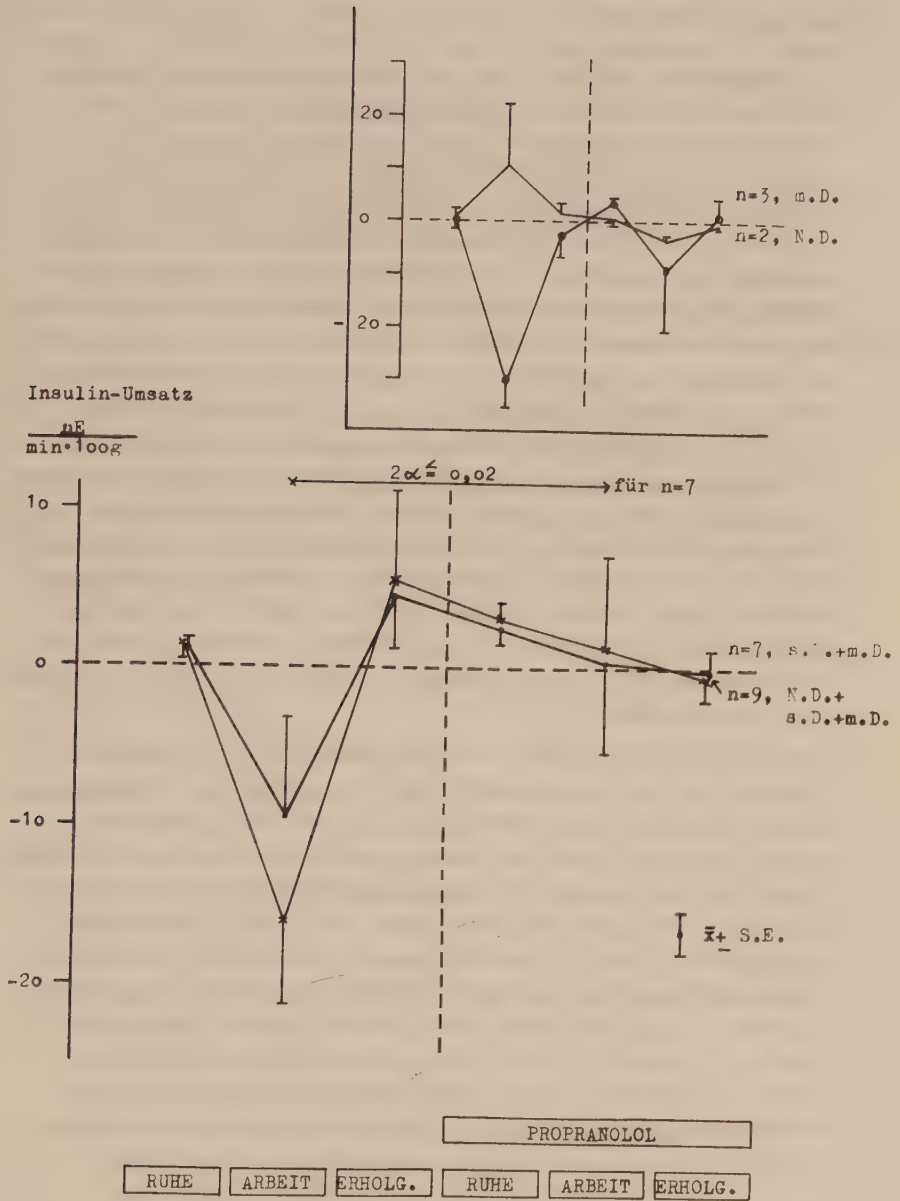


Abb. 12 Insulin-Umsatz

3.9. Acetoacetat-Clearance

Die Acetoacetat-Clearance (Tab. 13, 17b; Abb. 15) als Quotient aus Umsatz und arterieller Konzentration von Acetoacetat lag für das Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) bei einem mittleren Ruhewert von $0,396 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$, stieg während der Muskelarbeit um etwa das 3,4-fache auf $1,361 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$, um dann in der Erholungsphase auf im Mittel $0,687 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ abzufallen. Dabei zeigten die manifesten Diabetiker mit einer um etwa das 8,2-fache gegenüber der Ruhephase gesteigerten fraktionellen Acetoacetat-Aufnahme (Acetoacetat-Clearance) während Muskelarbeit den stärksten Anstieg; die Steigerungsrate bei den subklinischen Diabetikern war hingegen aufgrund einer stark negativen a-v-Differenz bei Patient Nr. 6 mit 1 % zu vernachlässigen. Bei den Stoffwechselgesunden zeigte sich in der Erholungsphase ohne Medikation ein Anstieg der Acetoacetat-Clearance-Werte gegenüber Ruhe im Mittel um etwa das 1,9-fache, nachdem in der vorangegangenen Arbeitsphase die fraktionelle Aufnahme um ungefähr das 4,3-fache gegenüber Ruhe angestiegen war. Es fiel dabei auf, daß in der Erholungsphase die Werte der subklinischen Diabetiker sowohl über denen der Nichtdiabetiker als auch denen der manifesten Diabetiker lagen, was im besonderen auf die stark gesteigerte Muskeldurchblutung bei Patient Nr. 3 zurückzuführen ist.

Unter PROPRANOLOL waren die mittleren Ruhewerte der Acetoacetat-Clearance für das Gesamtkollektiv ($n=10$) gegenüber der entsprechenden ersten Phase signifikant erhöht, und zwar fast um das Doppelte. Ebenso lagen die Arbeits- und Erholungswerte unter dem Beta-Rezeptorenblocker bei den einzelnen Probandengruppen höher als die Vergleichszahlen ohne Medikation. Hier fiel jedoch auf, daß in der zweiten Arbeitsphase bei den Stoffwechselgesunden eine erhöhte fraktionelle Acetoacetat-Abgabe aus dem Gewebe stattfand, während die manifesten Diabetiker analog zur ersten Phase jetzt die höchste Acetoacetat-Aufnahme (Clearance) zeigten. In der abschließenden Erholungsphase kehrten die gemessenen Werte auf ungefähr das Ausgangsniveau der zweiten Ruhephase wieder zurück. Innerhalb der einzelnen Probandengruppen waren, betrachtet man die Versuchsphasen mit und ohne

Medikation getrennt, tendenziös dieselben Substratveränderungen festzustellen. Diese Erkenntnis läßt sich durch den Vergleich der beiden Abbildungen von Acetoacetat-Umsatz (Abb. 4) und Acetoacetat-Clearance (Abb. 13) graphisch gut veranschaulichen.

Die mittlere Acetoacetat-Clearance aller Diabetiker ($n=8$) während der ersten Arbeitsphase war mit $1,264 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ deutlich vermindert gegenüber $1,749 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ bei den Stoffwechselgesunden.

Unter PROPRANOLOL wiesen die Diabetiker ($n=8$) während Arbeit eine fraktionelle Acetoacetat-Aufnahme von $2,038 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ auf gegenüber einer fraktionellen Acetoacetat-Abgabe aus dem Gewebe von $1,961 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ bei den Nichtdiabetikern.

Aus dem divergierenden Verhalten der fraktionellen Acetoacetat-Aufnahme aus dem Gewebe bei den beiden Diabetiker-Gruppen (s.D.; m.D.) während der Ruhe- und Arbeitsphase ohne wie auch mit Medikation, ließ sich erkennen, daß die manifesten Diabetiker in die arbeitende Muskulatur mehr Acetoacetat aufnahmen als die subklinischen Diabetiker.

Tab. 13 Acetoacetat-Clearance in ml/min·100g; Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.	Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung	
	1	0,722	6,882	1,240	1,143	0,357	0,963	
	2	0,091	-1,000	0,341	0,477	0,792	0,705	
	3	1,739	5,720	2,767	2,600	5,778	3,464	
	4	-0,023	-0,300	0,023	0,182	1,135	-0,140	
	5	0,681	0,437	0,532	0,411	-0,105	0,305	
	6	-0,213	-1,909	0,547	0,357	3,750	0,357	
	7	0,338	3,831	0,500	0,449	4,174	0,419	
	8	0,156	-0,278	0,176	0,235	1,208	0,790	
	9 ^x	0,422	1,000	0,341	1,255	3,057	0,537	
	10	0,050	3,144	0,398	0,337	2,250	0,384	
	n							
N.D.	2	$\bar{x}$	0,407	2,941	0,791	0,810	0,575	0,834
		S.E.	0,287	3,941	0,450	0,333	0,218	0,129
S.D.	4	$\bar{x}$	0,546	0,987	0,967	0,888	2,640	0,997
		S.E.	0,442	1,652	0,612	0,573	1,319	0,830
m.D.	4	$\bar{x}$	0,242	1,924	0,354	0,569	2,672	0,533
		S.E.	0,085	0,950	0,068	0,233	0,628	0,092
S.D.	8	$\bar{x}$	0,394	1,456	0,661	0,728	2,656	0,765
		S.E.	0,216	0,900	0,308	0,293	0,676	0,396
N.D.+ S.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$	0,396	1,753	0,687	0,745	2,240	0,778
		S.E.	0,177	0,942	0,252	0,236	0,602	0,313

Acetoacetat-Clearance

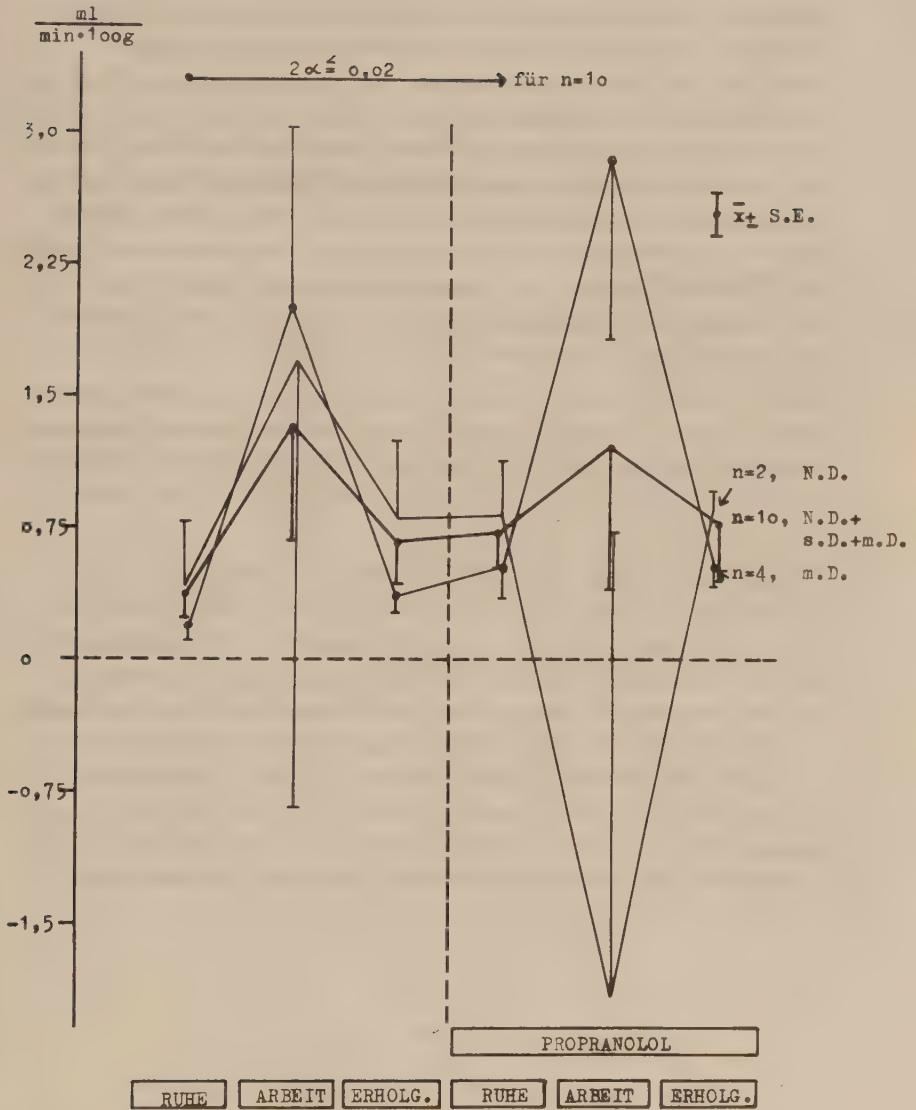


Abb. 13 Acetoacetat-Clearance

3.10. β -Hydroxybutyrat-Clearance

Allein die Nichtdiabetiker ($n=2$) hatten in allen Phasen im Mittel durchweg eine positive fraktionelle β -Hydroxybutyrat-Aufnahme (Tab. 14, 17c; Abb. 14) aufzuweisen. Bei allen Diabetikern ($n=8$) lag die β -Hydroxybutyrat-Clearance (als Quotient aus Umsatz und arterieller Konzentration von β -Hydroxybutyrat) bei einem mittleren Ruhewert von 0,439 ml/min $\cdot$ 100g und damit um etwa das 4,6-fache höher als der entsprechende Wert der Stoffwechselgesunden, stieg während Muskelarbeit auf 1,096 ml/min $\cdot$ 100g oder gegenüber Ruhe um etwa das 2,5-fache an und zeigte gegenüber der vorangegangenen Arbeitsphase während der Erholungsphase einen fast um das Doppelte angestiegenen negativen β -Hydroxybutyrat-Clearance-Wert.

Unter PROPRANOLOL waren in Ruhe sowohl beim Gesamtkollektiv der Probanden ($n=10$) als auch bei den Diabetikern ($n=8$) negative β -Hydroxybutyrat-Clearance-Werte zu verzeichnen; dabei wiesen die manifesten Diabetiker analog zum β -Hydroxybutyrat-Umsatz die höchsten Werte auf.

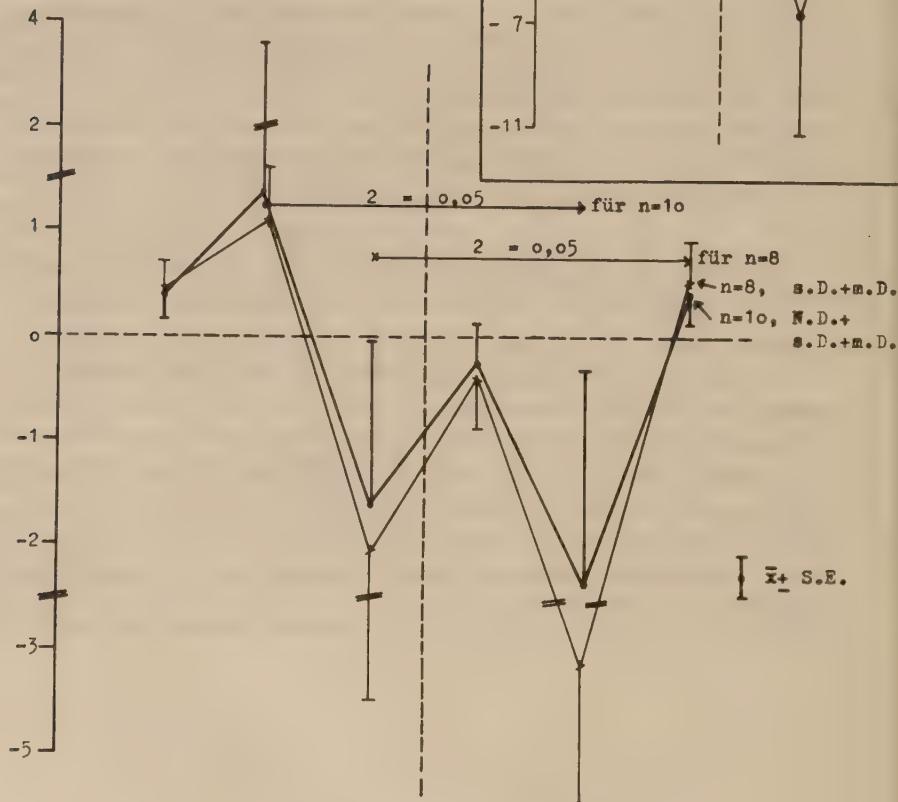
Während Muskelarbeit kam es unter PROPRANOLOL, bezogen auf alle untersuchten Probanden ($n=10$) zu einer signifikanten Zunahme der β -Hydroxybutyrat-Clearance, jedoch im Gegensatz zur entsprechenden Phase ohne Medikation in Form der fraktionellen β -Hydroxybutyrat-Abgabe. Dabei zeigte sich, daß die manifesten Diabetiker ($n=4$) unter PROPRANOLOL für den mittleren negativen Wert der β -Hydroxybutyrat-Clearance während Arbeit verantwortlich sind. Die Erholungswerte zeigten unter dem Beta-Rezeptorenblocker (wie beim β -Hydroxybutyrat-Umsatz) sämtlich positive Clearance-Werte, die ungefähr auf das Ausgangsniveau der ersten Ruhephase ohne Medikation zurückkehrten.

Tab. 14 β -Hydroxybutyrat-Clearance in ml/min.100g;
Einzel- und Mittelwerte

nach Propranolol-Gabe								
	Nr.		Ruhe	Arbeit	Erholung	Ruhe	Arbeit	Erholung
	1		0,744	6,255	0,609	0,523	5,712	0,313
	2		-0,552	0,615	- 0,102	0,018	- 0,059	-0,049
	3		1,333	6,441	0,152	1,581	5,093	2,929
	4		0,022	0,057	- 0,068	-0,227	- 1,112	0,367
	5		1,311	9,532	0,930	0,838	0,474	0,620
	6		1,055	- 1,825	-15,200	-2,627	- 7,422	-0,511
	7		-0,626	-12,984	- 1,595	-1,034	- 8,829	-0,786
	8		-0,155	14,091	- 0,458	-0,146	0,166	0,397
	9 ^x		0,527	0,655	- 0,699	-1,837	-19,169	0,948
	10		0,047	1,500	0,246	0,151	1,659	0,161
	n							
N.D.	2	$\bar{x}$	0,096	3,435	0,254	0,271	2,827	0,132
		S.E.	0,648	2,820	0,356	0,253	2,886	0,181
s.D.	4	$\bar{x}$	0,930	3,551	- 3,547	-0,109	- 0,742	0,851
		S.E.	0,309	2,665	3,890	0,918	2,587	0,734
m.D.	4	$\bar{x}$	-0,052	0,816	- 0,627	-0,717	- 6,543	0,180
		S.E.	0,239	5,531	0,380	0,450	4,804	0,362
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	0,439	2,183	- 2,087	-0,413	- 3,643	0,516
		S.E.	0,259	2,889	1,892	0,487	2,753	0,399
N.D.+	10	$\bar{x}$	0,371	2,434	- 1,619	-0,276	- 2,349	0,439
s.D.+ m.D.		S.E.	0,231	2,323	1,525	0,397	2,376	0,320

β -Hydroxybutyrat-Clearance

$\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100 \text{g}}$



PROPRANOLOL

RUHE

ARBEIT

ERHOLG.

RUHE

ARBEIT

ERHOLG.

Tab. 17a Konstante Faktoren der Probanden und individuelle Mittelwerte der gemessenen Parameter während der Arbeitsphasen, bezogen auf 1 Watt geleistete Arbeit

Gruppe	Proband	Nr.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Über- gewicht (%)	Leistung (Watt)		Muskeldurchblutg. 1 Watt (ml/min·100g)	
							Propan.		Propan.
N.D.	M.A.	1	44	71,5	3,25	1,444	1,792	14,05	10,67
	Sch.J.	2	49	67,5	3,53	1,186	1,029	11,41	2,20
s.D.	D.F.	3	33	69,0	0,80	1,725	1,767	10,71	10,01
	Sch.A.	4	45	74,0	8,66	1,618	1,943	1,49	5,35
	P.H.	5	45	84,8	25,82	1,499	1,511	9,16	5,66
	R.J.	6	27	80,0	37,57	1,526	3,042	10,28	4,23
m.D.	M.J.	7	62	91,0	33,63	0,935	0,781	20,59	19,13
	A.J.	8	67	79,5	27,20	0,783	1,193	41,35	13,27
	O.A.	9 ^x	57	75,9	15,09	0,903	1,091	13,66	11,92
	R.H.	10	54	69,2	7,45	1,004	1,166	12,37	6,36
N.D.	2	n							
		$\bar{x}$	46,5	69,5	3,39	1,315	1,411	12,73	6,435
s.D.	4	S.E.	2,50	2,00	0,140	0,129	0,382	1,320	4,235
		$\bar{x}$	37,5	76,95	18,21	1,592	2,066	7,91	6,313
m.D.	4	S.E.	4,50	3,45	8,302	0,051	0,337	2,165	1,270
		$\bar{x}$	60,0	78,90	20,84	0,906	1,058	21,993	12,67
s.D.+ m.D.	8	S.E.	2,86	4,56	5,891	0,046	0,095	6,700	2,622
		$\bar{x}$	48,75	77,93	19,53	1,249	1,562	14,951	9,491
N.D.+ s.D.+ m.D.	10	S.E.	4,92	2,67	4,738	0,133	0,250	4,208	1,806
		$\bar{x}$	48,3	76,24	16,30	1,262	1,532	14,507	8,88
		S.E.	3,91	2,41	4,313	0,107	0,206	3,338	1,611

Tab. 17b

Gruppe	Nr.	Acetoacetat-Umsatz		Acetoacetat-Clearance		β -Hob*-Umsatz		
		1 Watt		1 Watt		1 Watt		
		(μMol/min•100g)		(ml/min•100g)		(μMol/min•100g)		
			Propran.		Propran.		Propran.	
N.D.	1	0,083	0,022	4,332	-4,667	0,205	0,149	
	2	-0,027	0,036	-0,834	0,746	0,057	-0,006	
s.D.	3	0,083	0,115	3,336	3,034	0,126	0,125	
	4	-0,004	0,033	-0,119	0,624	0,004	-0,085	
	5	0,021	0,001	0,300	-0,041	1,592	0,030	
	6	-0,058	0,073	-1,319	1,208	-0,051	-0,109	
m.D.	7	0,266	0,387	4,131	5,756	-1,753	-1,429	
	8	-0,039	0,099	-0,523	0,959	5,365	0,022	
	9 ^x	0,087	0,243	1,090	2,807	-0,102	-1,126	
	10	0,291	0,219	3,215	1,957	0,166	0,190	
N.D.	2	$\bar{x}$	0,028	0,029	1,749	-1,961	0,131	0,072
		S.E.	0,055	0,007	2,583	2,707	0,074	0,078
s.D.	4	$\bar{x}$	0,011	0,056	0,550	1,206	0,418	-0,010
		S.E.	0,029	0,025	0,990	0,661	0,393	0,054
m.D.	4	$\bar{x}$	0,151	0,237	1,978	2,870	0,919	-0,586
		S.E.	0,078	0,059	1,049	1,034	1,542	0,406
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$	0,081	0,146	1,264	2,038	0,668	-0,298
		S.E.	0,047	0,045	0,720	0,649	0,743	0,218
N.D.+ s.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$	0,070	0,123	1,361	1,238	0,561	-0,224
		S.E.	0,039	0,039	0,689	0,842	0,590	0,180

* β -Hob = β -Hydroxybutyrat

Tab. 17c

Gruppe	Nr.	β -Hob-Clearance 1 Watt (ml/min·100g)		NFS-Umsatz 1 Watt (μ Val/min·100g)		
			Propran.		Propran.	
N.D.	1	4,420	2,789	-3,868	0,418	
	2	0,498	- 0,077	0,126	0,071	
s.D.	3	3,762	2,929	-0,096	0,154	
	4	0,023	- 0,569	0,013	0,044	
	5	6,188	0,308	2,564	1,180	
	6	- 1,305	- 2,443	-0,811	0,384	
m.D.	7	-13,875	-11,560	-0,446	-0,230	
	8	13,115	0,095	-3,816	0,846	
	9 ^x	- 0,658	-16,985	0,558	0,771	
	10	1,517	1,519	-0,452	0,388	
N.D.	2	$\bar{x}$ S.E.	2,459 1,961	1,356 1,433	-1,871 1,997	0,245 0,174
	4	$\bar{x}$ S.E.	2,167 1,717	0,056 1,116	0,418 0,738	0,441 0,256
m.D.	4	$\bar{x}$ S.E.	0,025 5,532	-6,733 4,501	-1,039 0,956	0,444 0,246
	8	$\bar{x}$ S.E.	1,096 2,712	-3,338 2,501	-0,311 0,623	0,442 0,164
N.D.+ s.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$ S.E.	1,369 2,167	-2,399 2,081	-0,623 0,611	0,403 0,135

* β -Hob = β -Hydroxybutyrat

Tab. 17d

Gruppe	Nr.	Glycerin-Umsatz 1 Watt ($\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$)		Insulin-Umsatz 1 Watt ($\mu\text{E}/\text{min} \cdot 100\text{g}$)	
			Propran.		Propran.
N.D.	1	26,679	-272,321	- 1,333	- 2,879
	2	27,298	10,563	22,115	- 3,854
s.D.	3	- 65,467	- 31,793	3,774	24,606
	4	0,408	7,256	2,294	8,009
	5	- 10,328	38,872	-16,815	3,338
	6	10,375	4,345	- 5,300	- 0,787
m.D.	7	-209,699	-101,543	(89,439)	(49,060)
	8	401,366	15,076	-39,836	-33,050
	9 ^x	-131,140	5,272	-21,428	4,136
	10	- 18,808	- 12,833	-28,815	2,219
N.D.	2	$\bar{x}$ 26,989 S.E. 0,310	-130,879 141,442	10,391 11,724	- 3,367 0,488
s.D.	4	$\bar{x}$ - 16,253 S.E. 16,940	4,670 14,451	- 4,012 4,708	8,792 5,569
m.D.	4	$\bar{x}$ 10,430 S.E. 136,071	- 23,507 26,646	-30,026 $n=3$ 5,348	- 8,898 12,089
s.D.+ m.D.	8	$\bar{x}$ - 2,912 S.E. 63,675	- 9,419 15,009	-15,161 $n=7$ 6,168	1,210 6,520
N.D.+ s.D.+ m.D.	10	$\bar{x}$ 3,068 S.E. 50,386	- 33,711 29,103	- 9,483 $n=9$ 6,334	0,193 5,569

4. Diskussion

Der Diabetes mellitus als chronische Regulationsstörung des intermediären Stoffwechsels vor allem der Leber, der Muskulatur und des Fettgewebes wird heute zu den häufigsten Krankheiten in der Inneren Medizin und zu den am weitesten verbreiteten Erkrankungen in der Welt gezählt. Bei über der Hälfte der Diabetiker sind dabei gleichzeitig eine renale oder essentielle Hypertonie, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen mit und ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz nachzuweisen, so daß sich besonders bei ihnen die Gabe von Medikamenten mit beta-sympathikolytischer Wirkung - sogenannte Beta-Rezeptorenblocker - anbietet. Neben den Kreislaufwirkungen (Verminderung der Herzfrequenz mit einer entsprechenden Reduzierung des Herzminutenvolumens) besitzen diese andererseits aber auch hemmende Einflüsse auf Stoffwechselvorgänge, die durch beta-adrenerge Stimulation zustandekommen, so besonders auf Glykogenolyse (Burns et al. 1967) und Lipolyse (Pinter E.J., Pattee C.J. 1967). Aus diesem Grunde interessierte uns, welche Wirkungen diese Beta-Rezeptorenblocker im Akutversuch auf den Fettstoffwechsel der menschlichen Muskulatur haben.

Sowohl beim Menschen als auch im Tierexperiment setzt mit Beginn einer Arbeit eine lebhaft Lipolyse ein (Carlson, L.A., Pernow, B. 1961; Carlson, L.A., Ekelund, L.G., Orö, L. 1963; Issekutz, B., Miller, H.J., Rodahl, K. 1963; Koivisto, V.A., Akerblom, H.K., Kiviluoto, M.K. 1974; Dieterle, P., Dieterle, C. 1974). Es ist bekannt, daß jede Muskelarbeit zu einer Reihe von hormonellen Verschiebungen im Intermediärstoffwechsel führt. Dabei handelt es sich um eine Mehrsekretion einiger kontrainsulinär wirksamer Hormone, die wahrscheinlich die Aufgabe haben, über eine Glykogenolyse in der Leber einerseits und eine Stimulation der Lipolyse im Fettgewebe andererseits rasch verwertbare Energien für die arbeitende Muskulatur bereitzustellen (Dieterle, P., Dieterle, C. 1974). So kommt es bei Muskelarbeit zu einer Erhöhung der Noradrenalin- und Adrenalin Spiegel im Blut (Klensch, H. 1966; Vendsalu, A. 1960).

Bereits bei Erreichen von 10 % der Maximalspannung eines Muskels werden seine Blutgefäße durch die Kontraktion komprimiert, zwischen den Kontraktionen nimmt jedoch die Muskeldurchblutung sehr stark zu (Barcroft u. Swan 1953); so ergab sich bei einer mäßig schweren Arbeit von etwa 7,7 kpm/min (Wahren, Jorfeldt et al. 1970) für das Gesamtkollektiv der Probanden ein Anstieg der Muskeldurchblutung um etwa das 9-fache, bezogen

auf 1 Watt geleistete Arbeit.

Unter PROPRANOLOL zeigte sich während der Ruhephase im Vergleich zur entsprechenden Phase ohne Medikation eine geringfügige, aber signifikante Zunahme der Muskeldurchblutung. Dazu finden sich, wie bereits Sommer D. in seiner 1979 veröffentlichten Inauguraldissertation festgestellt hat, in der Literatur unterschiedliche Aussagen (Lohmöller et al. 1970; Schoop u. Schmidtke 1965; Epstein et al. 1965; Hamer u. Sowton 1965; Nakano u. Kusakari 1966; Brick et al. 1966; Dienstl et al. 1966; Glover u. Hutchison 1965). Während der Arbeitsphase unter PROPRANOLOL sank die mittlere Muskeldurchblutung deutlich und signifikant gegenüber der Vergleichsphase ohne Beta-Rezeptorenblocker. Als Bestätigung dieses Ergebnisses fand Knauf (1969), daß durch PROPRANOLOL das Verhältnis der Arbeitsleistung zur Muskeldurchblutung, also der Wirkungsgrad der Muskeldurchblutung, erhöht wird und die Pulsvolumina vergrößert werden. Die Veränderungen des Wirkungsgrades der Muskeldurchblutung und des Stromstärkenquotienten während PROPRANOLOL-Medikation gleichen formal denjenigen, die als Folge eines sportlichen Trainings früher beobachtet und beschrieben worden sind (Knauf u. Schroeder, 1967). Danach kommt der trainierte Muskel für die gleiche Arbeitsleistung mit einer geringeren Durchblutung aus (Treumann 1968; Treumann u. Schroeder 1968). Obwohl der Substratbedarf während Ruhe relativ gering ist, kommt es während Arbeit zu einem sprunghaften Mehrbedarf (Dieterle et al. 1974). Trotz Gluconeogenese und Mobilisierung von Leberglykogen (Hultman et al. 1973) zur Bereitstellung von Glucose als Energieträger ist bekannt, daß bei jeder länger dauernden Arbeit die Fettverbrennung im Muskel anteilmäßig grösser ist als die gleichzeitige Glucoseverbrennung. Unter Ruhebedingungen wird der Energiegewinn aus Lipiden zwischen 10 und 80 % berechnet (Hultman et al. 1973; Dietze et al. 1974; Olsson et al. 1975; Degenais et al. 1976), bei Arbeit mit 10 bis 90 % (Paul et al. 1967; Havel et al. 1967; Wahren et al. 1971). Die erhebliche Schwankungsbreite der berechneten Werte resultiert dabei aus der fehlerhaften Methodik.

Triglyceride und nichtveresterte Fettsäuren des Blutes bilden nach Eggstein (1968) die Substrate für die intrazelluläre Fettverbrennung in Leber und Muskulatur. Weiterhin erlauben nichtveresterte Fettsäuren und Glycerin im Blut Rückschlüsse auf die gesteigerte Fettmobilisation, wie z.B. bei muskulärer Arbeit, bei diabetischer Stoffwechsellage oder im Hungerzustand.

Die beiden Stoffwechselmetaboliten β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat resultieren aus der Fettverbrennung in der Leber (Beta-Oxydation), wobei aufgrund einer relativen oder absoluten Verminderung des Acetyl-CoA-Eintritts in den Citronensäurecyclus über das Kondensationsprodukt Acetoacetyl-CoA freies Acetoacetat entsteht, das im Gleichgewicht mit β -Hydroxybutyrat steht.

Bei unserer Stoffwechseluntersuchung war das Ketonkörperangebot an die Muskulatur bei der Gruppe der Diabetiker entsprechend ihrem intrazellulären Glucosemangel am höchsten. Durch den intrazellulären Kohlenhydratmangel kommt es bei den Diabetikern aufgrund einer verminderten Abbaurate von Glucose zu Pyruvat zu einer ungenügenden Zufuhr von Oxalacetat für die Acetyl-CoA-Kondensation im Verhältnis zum anfallenden Acetyl-CoA und damit zu einer Verminderung des Acetyl-CoA-Eintritts in den Citronensäurecyclus. Bei einer Anhäufung von Acetyl-CoA nimmt gleichzeitig die Kondensationsrate zu Acetoacetyl-CoA zu und es wird vermehrt Acetoacetat in der Leber gebildet.

Überraschenderweise fanden wir unter PROPANOLOL während Ruhe und Arbeit einen signifikanten Anstieg von Acetoacetat für das Gesamtkollektiv unserer Probanden (n=10); ein ähnlich auffälliges Ergebnis mit signifikantem Anstieg der arteriellen Acetoacetatkonzentration unter Beta-Rezeptorengabe beschrieb Eggstein (1968). Der vorübergehende Anstieg der arteriellen Acetoacetatkonzentration läßt sich am ehesten damit erklären, daß bei abnehmender Fettsäuren-Metabolisierung infolge verminderter Fettmobilisation unter PROPANOLOL zunächst die stärker oxydierten Fettsäuremetabolite, also Acetoacetat - unter gewissen Bedingungen eine wichtige Energiequelle - dem Organismus zur Verfügung gestellt werden. Zu diskutieren wäre dabei ein gesteigerter Umbau von ketogenen Aminosäuren. Johnson et al. (1969) konnte zeigen, daß die verhältnismäßig niedrigen Ketonkörperkonzentrationen während Muskelarbeit zur Sicherstellung einer ausreichenden NFS- und Glucose-Versorgung wichtig sein können, da Ketonkörper in hoher Konzentration sowohl einen antilipolytischen als auch einen hypoglykämischen Effekt aufweisen. Das Fehlen einer signifikanten Erhöhung der Ketonkörperkonzentration in der Erholungsphase läßt sich zum Teil durch die niedrige NFS-Konzentration erklären, kann aber außerdem auf eine gesteigerte Ketonkörper-Utilisation hindeuten.

Unter physiologischen Bedingungen, nach Nahrungszufuhr und im Hunger,

unter körperlicher Tätigkeit, nach Insulin, Adrenalin, Heparin verlaufen bei ausreichendem Plasmaalbumin die Konzentrationsschwankungen von Glycerin, nichtveresterten Fettsäuren, Acetoacetat und Hydroxybutyrat stets in derselben Richtung und nie diskordant, wie beim Acetoacetatanstieg nach PROPRANOLOL (Eggstein 1968). Während die arteriellen Acetoacetatspiegel bei Diabetikern und Gesunden unter PROPRANOLOL signifikant anstiegen, kam es beim β -Hydroxybutyrat lediglich bei sämtlichen Diabetikern zu einer deutlichen Konzentrationsabnahme; damit verbunden war unter Beta-Rezeptorengabe eine signifikante Abnahme des arteriellen β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat-Quotienten (Redoxquotienten) für die Gruppe der Diabetiker (n=8) während Ruhe und Arbeit.

Wenn man aus im Venenblut nachweisbaren Änderungen der Hydroxybutyrat/Acetoacetat-Relation auf eine Änderung des cytoplasmatischen Redoxpotentials, z.B. in der Leber schliessen darf, dann errechnet sich für β -Hydroxybutyrat/Acetoacetat beim Vergleich der Erholungswerte mit den nach Beta-Rezeptorenblockergabe erhobenen Werten eine Abnahme des Redoxpotentials. Für eine derartige Abnahme können Einflüsse von Hemmsubstanzen auf die Atmungskette mit nachfolgender Oxydation von $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ verantwortlich sein. Zur gleichen Zeit konnte D. Sommer (1979) in seiner Inauguraldissertation bei ein und demselben Probandengut aus den Änderungen der Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im Venenblut eine Zunahme des Redoxpotentials errechnen, was ein Hinweis darauf ist, daß unter PROPRANOLOL der Glykogenabbau, also die Glykogenolyse gehemmt wird.

Aufgrund der spezifischen Konzentrationsänderung von β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat im venösen Blut unter PROPRANOLOL, der Abnahme des Redoxpotentials, kann auf eine Hemmung der Fettsäureverbrennung in der Leber, im weiteren auch auf eine Lipolysehemmung unter PROPRANOLOL geschlossen werden. Die von uns angewendete Art der Muskelarbeit hat keinen Einfluß auf die mittleren arteriellen Substratkonzentrationen, weder bei den Stoffwechselgesunden noch bei den Diabetikern. Erst bei Belastung grösserer Muskelgruppen über einen längeren Zeitraum kann man eine meßbare Änderung der arteriellen Substratkonzentrationen erwarten. Andererseits können wir gerade am Modell einer kleinen Muskelgruppe einen Einblick gewinnen in das Stoffwechselverhalten des Muskels selbst, indem wir mittels Durchblutungsmessung und Bestimmung von arteriovenösen Differenzen unter steady-state-Bedingungen (Zierler 1961) Substratumsätze berechnen.

Die manifesten Diabetiker nahmen ähnlich wie die Nichtdiabetiker bereits während der kurzdauernden, mittelschweren Muskularbeit vermehrt Acetoacetat in die Muskulatur auf. Dieser durch kurzfristige Muskularbeit bedingte Anstieg der Acetoacetat-Umsatzrate steht im Einklang mit ähnlichen Umsatz-Steigerungsraten während Arbeit bei β -Hydroxybutyrat und nichtveresterten Fettsäuren. Die große Streubreite der Ergebnisse in den einzelnen Probandengruppen ist darauf zurückzuführen, daß bei kurzfristiger Muskularbeit nicht nur positive arteriovenöse Differenzen, sondern auch in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz negative beobachtet werden. In einer Studie von Wahren et al. (1975) stieg in Analogie zu unseren Ergebnissen die Acetoacetat-Aufnahme (Uptake) durch die arbeitende Muskulatur sowohl bei ketonämischen als auch nicht-ketonämischen Diabetikern um das 7-fache an verglichen mit der Aufnahme in Ruhe. Ein Grund für die Anhäufung von Acetoacetat bei diabetischen Patienten während Arbeit scheint dabei die hohe Fettmobilisation und die Verfügbarkeit von nichtveresterten Fettsäuren zu sein. Fettsäuren können nur in Gegenwart von Glucagon (Unger 1975) in Ketonkörper umgewandelt werden, weil Glucagon die Bildung von Acetyl-CoA und Acyl-CoA (White et al. 1969) stimuliert. Der Glucagonspiegel liegt bei ketonämischen Diabetikern in Ruhe über dem Normwert (Wahren et al. 1975) und er dürfte während der Arbeit weiter ansteigen. So scheint auch ein hoher Glucagonspiegel bei Diabetikern ein gewichtiger Faktor bei erhöhter Ketonkörperproduktion zu sein (Unger 1975).

Die subklinischen Diabetiker zeigten gegenüber ihrem Acetoacetat-Ruheumsatz während Muskularbeit keinerlei prozentuale Änderung. Analog zu den Acetoacetat-Umsatzraten waren auch die Clearancewerte während Muskularbeit nahezu um denselben Faktor erhöht, was beweist, daß die prozentuale Extraktionsrate in den verschiedenen Probandengruppen nicht gestört war. Der auch noch nach Arbeitsende (in der Erholungsphase) vermehrte Acetoacetat-Einstrom in die Muskulatur sowie die erhöhte Acetoacetat-Clearance verdeutlichen, daß während und nach Muskularbeit neben Glucose und nicht-veresterten Fettsäuren als wesentliche Energielieferanten auch andere glucosesparende Substrate, so Acetoacetat zur Verstoffwechselung bereitstehen (Johnson et al. 1969).

Unter PROPRANOLOL stieg der Acetoacetat-Umsatz in der Ruhephase im Vergleich zur entsprechenden Phase ohne Medikation signifikant um mehr als das Doppelte für das Gesamtkollektiv (n=10) an, was nur zu einem geringen

Teil mit der ebenfalls signifikant gesteigerten Muskeldurchblutung zu erklären ist. Das gleiche Bild ergab sich auch bei der Acetoacetat-Clearance.

Während Arbeit unter dem Beta-Rezeptorenblocker stieg die Acetoacetat-Aufnahme (Uptake) im Gegensatz zur Muskeldurchblutung bei sämtlichen Probanden ($n=10$) verglichen mit der ersten Phase um ungefähr das 1,8-fache an, was offenbar allein auf das Stoffwechselverhalten der Diabetiker zurückgeht. Es wäre also denkbar, daß aufgrund des intrazellulären Kohlenhydratmangels bei den Diabetikern sowie einer verringerten Fettmobilisation durch Hemmung der Lipolyse mittels Beta-Rezeptorenblocker die Ketonkörper als energiereiche Substrate dem Muskel des Diabetikers während Arbeit als Energiereserve angeboten werden. Analog zum Acetoacetat-Umsatz führte die Muskularbeit auch beim Gesamtkollektiv der Probanden zu einer Steigerung der β -Hydroxybutyrat-Umsatzrate um etwa das 8-fache; entsprechend dem jeweiligen Ketonkörperangebot an die Muskulatur zeigte wiederum die Gruppe der manifesten Diabetiker den größten β -Hydroxybutyrat-Uptake. Nach Beendigung der Muskularbeit zeigte sich in der darauffolgenden Erholungsphase ein β -Hydroxybutyrat-Efflux aus der Unterarmmuskulatur möglicherweise als Hinweis auf eine während muskulärer Arbeit stattgefundenen exzessiven β -Hydroxybutyrat-Aufnahme (Uptake) in die Muskulatur.

Da hohe Fettsäurespiegel während einer muskulären Arbeit bei der menschlichen Skelettmuskulatur die Glucoseaufnahme (Ditschuneit 1971) und deren Oxydation (Ditschuneit et al. 1970) vermindern, kann man leicht ableiten, daß es bei Diabetikern, die an sich einen intrazellulären Glucosemangel aufweisen, zu einem gesteigerten Uptake von in der Leber gebildeten Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat kommt.

Unter PROPANOLOL kam es ebenfalls entsprechend der gesteigerten Muskeldurchblutung zu einer Zunahme des β -Hydroxybutyrat-Umsatzes von Ruhe zu Arbeit, wobei im Vergleich zur entsprechenden ersten Phase bei den Diabetikern ein beträchtlicher β -Hydroxybutyrat-Efflux aus dem Gewebe (mit Maximum bei den manifesten Diabetikern) bestand.

Ähnlich wie bei Ratten läßt sich auch am Menschen eine durch Sympathicustoffe aktivierte Lipolyse durch Beta-Rezeptorenblocker hemmen. In Versuchen an gesunden Probanden infundierten Abramson u. Arky (1968) Adrenalin und konnten einen signifikanten Anstieg der nichtveresterten

Fettsäuren im Blut feststellen. Durch Vorbehandlung mit PROPRANOLOL liess sich dagegen der Fettsäureanstieg vollständig unterdrücken. In unserem Versuch führte die mittelschwere Muskularbeit bei sämtlichen Probanden im Unterschied zum sofortigen Anstieg der Glycerinkonzentrationen im arteriellen Blut zu einem initialen Abfall der arteriellen Fettsäurespiegel um etwa 6 %; dieser Befund wurde übereinstimmend von vielen Untersuchern beschrieben (Carlson, L.A., Ekelund, L.-G., Orö, L. 1963; Carlson, L.A., Pernow, B. 1961; Keul, J., Doll, E., Keppler, D. 1969; Dieterle, P., Dieterle, C. 1974). Der Anstieg der Glycerinkonzentration im arteriellen Blut während Muskularbeit war dabei als weiterer Hinweis auf eine gesteigerte Lipolyse zu deuten. Entgegen der bei anderen Untersuchern (Dieterle, P., Dieterle, C. 1974) festgestellten signifikant vermehrten Fettsäureaufnahme in die Muskulatur (trotz des initialen Fettsäuresturzes), fanden wir hingegen, daß die bereits in Ruhe vorherrschende mäßige NFS-Abgabe aus der Muskulatur (release) während Arbeit eine 12-fache Steigerung ihrer negativen Umsatzrate erfuhr, was nicht zuletzt auf die große Streubreite der beobachteten a-v-Differenzen mit wechselnden Vorzeichen zurückzuführen ist. Während einer muskulären Arbeit kommt es also entsprechend dem initialen Fettsäuresturz zu einer überraschenderweise erheblich vermehrten Fettsäureabgabe aus der Muskulatur. Glycerin wurde von den Diabetikern (n=8) in allen Phasen mit und ohne Medikation aus der Unterarmmuskulatur abgegeben, was unterstreicht, daß Glycerin von der Muskulatur nicht verwertet werden kann.

Unter PROPRANOLOL fielen die arteriellen NFS-Spiegel sowohl während der Ruhe-, Erholungs- als auch der Arbeitsphase signifikant ab, was bereits von zahlreichen Untersuchern früher beschrieben wurde (Wahl et al. 1966; Eggstein 1968). Besonders deutlich war dabei der arterielle NFS-Spiegelabfall bei den Nichtdiabetikern, weniger hingegen bei den Diabetikern.

Während Muskularbeit nahm der NFS-Umsatz unter PROPRANOLOL entsprechend dem niedrigeren arteriellen Fettsäurespiegel lediglich um etwa das 5-fache zu. Als möglicher Hinweis darauf, daß die Hemmung der Glykogenolyse - also der intrazelluläre Substratmangel an Kohlenhydraten - eine vermehrte Fettsäureaufnahme nach sich zieht und damit der Energiestoffwechsel während muskulärer Arbeit aufrecht erhalten werden kann, ist die Vorzeichenumkehr der vorher negativen a-v-Differenzen unter PROPRANOLOL zu deuten. Überraschend ist jedoch, daß trotz signifikant erniedrigter arterieller NFS-Spiegel vermehrt Fettsäuren unter PROPRANOLOL in die Muskulatur aufgenommen werden, da die Abgabe von Fettsäuren aus der Blutbahn in die Muskulatur dem Massenwirkungsgesetz folgt, d.h. bei hoher arterieller Fettsäurekonzentration werden viele Fettsäuren von

der Muskulatur aufgenommen und umgekehrt. Unter bestimmten Bedingungen ist jedoch nach neuerer Auffassung das Massenwirkungs-Gesetz verschiebbar. Zu bedenken ist fernerhin, daß durch die Muskularbeit offensichtlich die Zellpermeabilität gesteigert wird, so daß bereits bei einem niedrigen arteriellen Fettsäurespiegel wesentlich mehr Fettsäuren vom Muskel aufgenommen werden als in Ruhe. Inwieweit der Beta-Rezeptorenblocker PROPANOLOL während Muskularbeit dabei die Zellpermeabilität beeinflusst, ist offen. Andererseits ist bei sämtlichen Umsatzberechnungen von Substraten mitzuberechnen, daß eine bestimmte Umlaufzeit zwischen dem arteriellen und dem venösen Schenkel zu veranschlagen ist, die z.B. für Glukose ungefähr 60 min beträgt. Bei unserer Versuchsanordnung wurden jedoch zu einem definierten Zeitpunkt sowohl die arterielle als auch die venöse Probe entnommen und diese Umlaufzeit bei den weiteren Berechnungen, wie a-v-Differenz oder Substratumsatz vernachlässigt.

Mit Beginn einer muskulären Arbeit setzt sowohl bei den nicht-diabetischen wie auch bei den diabetischen Probanden eine lebhafte Lipolyse mit vermehrter Glycerinproduktion und kontinuierlichem Anstieg sowohl der arteriellen als auch der venösen Glycerinspiegel ein. Bei unserer Versuchsanordnung wurden dabei unter Beta-Rezeptorenblockade tendenziös dieselben Veränderungen der arteriellen Glycerinkonzentration festgestellt wie ohne Medikation, wobei jedoch entsprechend der Lipolysehemmung durch die Beta-Rezeptorenblockade die arteriellen Glycerinspiegel während Arbeit gegenüber der entsprechenden Phase ohne Medikation beim Gesamtkollektiv der Probanden (n=10) signifikant abfielen. Auffällig war, daß die Verringerung der arteriellen Glycerinkonzentration während Arbeit unter PROPANOLOL im Vergleich zur entsprechenden Phase bei den manifesten Diabetikern wesentlich geringer lag als die entsprechende Abnahme bei den Stoffwechselgesunden. Nordlander et al. (1973) konnten zeigen, daß die Reaktion des Glycerins auf Muskularbeit, die bei den Diabetikern überdurchschnittlich ist, sich proportional der Insulinarmut verhält. Von diesen Autoren ist gleichzeitig die Vermutung ausgesprochen worden, daß die erhöhte Fettmobilisation mit hohem Plasma-Glycerinspiegel bei Diabetikern während Arbeit auf eine gesteigerte Reaktion von Wachstumshormon und eine erhöhte adrenerge Stimulation mit hohen Katecholaminspiegeln zurückzuführen sei. Der Mangel signifikanter Korrelationen zwischen dem Plasma-Glycerin-, dem Wachstumshormon- und dem Insulinspiegel läßt dabei annehmen, daß die Fett-

mobilisation während Arbeit gleichzeitig durch mehrere Faktoren, wie z.B. durch Sympathicus-Stimulation und / oder den Plasma-Noradrenalin Spiegel (Christensen 1973), die Sekretion von Wachstumshormon (Hansen 1972) und auch die Plasma-Insulinabnahme (Nordlander et al. 1973) reguliert wird.

Unter einer Beta-Rezeptorenblockade mit PROPRANOLOL scheint den manifesten Diabetikern während Arbeit durch allgemeine Substratverarmung im Organismus aufgrund der Hemmung der Lipo- und Glykogenolyse sowohl den Ketonkörpern als auch dem Glycerin als Energiequelle eine gewisse Rolle zuzukommen. Hasslacher und Wahl (1973) berichten, daß bei Diabetikern im chronischen Versuch mit Beta-Rezeptorenblockern über 4 Wochen bei fast allen untersuchten Patienten eine leichte Stoffwechselverschlechterung festzustellen war. Ursache dafür könnte eine negative Beeinflussung der Insulinsekretion sein. Porte (1967), Massara et al. (1971) und Cerasi et al. (1969) haben für PROPRANOLOL einen hemmenden Einfluß auf die Insulinausschüttung beim Menschen nachgewiesen. In unseren Versuchen konnten wir bestätigen, daß in jeder einzelnen Phase nach PROPRANOLOL-Gabe die arteriellen Insulinwerte niedriger lagen als in den entsprechenden Vergleichsphasen vor der Pharmakonapplikation. Sowohl für das Gesamtkollektiv (n=10) als auch für die Diabetiker (n=8) war die Abnahme des arteriellen Seruminsulinspiegels in der Erholungsphase unter dem Beta-Rezeptorenblocker im Vergleich zur ersten Erholungsphase signifikant. Die venösen Insulinspiegel verhielten sich bei den Gruppen N.D. und s.D. in Ruhe und während Arbeit unter PROPRANOLOL im Vergleich zu den entsprechenden Phasen vor Pharmakonapplikation uneinheitlich, Abfall und Anstieg der venösen Seruminsulinspiegel hielten sich etwa die Waage. Bei den manifesten Diabetikern dagegen kam es unter PROPRANOLOL in Ruhe- und Erholungsphase fast durchwegs zu einem Abfall der venösen Insulinspiegel. Die Seruminsulinspiegel unter PROPRANOLOL im Vergleich zu den Phasen ohne Beta-Rezeptorenblocker geben Auskunft darüber, ob die Insulinsekretion durch Beta-Rezeptorenhemmstoffe gehemmt wird; anders verhält es sich bei den Insulinumsätzen, wo wir einen Einblick zu gewinnen versuchen, wie sich die Bindungen des Insulin an das Gewebe verändern.

Die Untersuchungen von Porte (1967) zeigten eine Verminderung eines durch Isoproterenol induzierbaren Insulinanstiegs im Blut durch Beta-Rezeptorenblocker. Auch die Befunde von Cerasi (1969) wiesen darauf hin, daß die

adrenergen Beta-Rezeptoren für die - einem Anstieg des Glucosespiegels folgende - Insulinfreisetzung bedeutsam sein können. Die durch Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren eintretende Verminderung des 3', 5' - AMP - Gehaltes soll für die Hemmung der Insulinfreisetzung verantwortlich sein und war auch am arteriellen Seruminsulinspiegel deutlich abzu- lesen. Beim Insulinumsatz kam es während Arbeit ohne Pharmakon zu einem mittleren Efflux von Insulin, bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=10). Dabei zeigten vor allem die manifesten Diabetiker einen besonders starken Insulin-Release. Unter PROPANOLOL verminderte sich der Insulinumsatz deutlich und signifikant für die Diabetiker (n=7), wobei es sowohl für die Summenkurve der Diabetiker (n=7) als auch für das Gesamtkollektiv (n=9) zu positiven Substratumsätzen kam, also zu einem Insulin-Uptake. Ohne PROPANOLOL kam es also im Mittel während Arbeit zu einem Insulin-Release, unter PROPANOLOL zu einem Insulin-Uptake. Es stellt sich hierbei die Frage, ob dies ein Medikamenten-Effekt war oder bedingt war durch die kleine Probandenzahl, wobei die einzelnen Werte sehr stark schwankten. Bislang wurde aber bei Muskularbeit (ohne PROPANOLOL) stets ein Insulin-Release beobachtet. Unbekannt ist bisher auch, ob peripher gebundenes Insulin durch Beta-Rezeptorenblocker beeinflusst wird. Brown und Rigillo (1968) berichten, daß die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin durch Beta-Rezeptorenblocker verstärkt wird, weshalb auch unter Beta-Rezeptorenblockade eine verstärkte Neigung zu Hypoglykämien mehrfach beobachtet wurde (Kotler et al. 1966). Da andererseits Insulin die Lipolyse hemmt (Gries et al. 1968, Randle 1969, Fain et al. 1972) kann es bei erniedrigtem Insulinspiegel durch die verminderte pankreatische Insulinsekretion (Nikkilä et al. 1968, Brisson et al. 1971) während Muskularbeit unter PROPANOLOL zu einem Darniederliegen der Substratversorgung kommen. Ferner wird von Dieterle et al. (1973) diskutiert, daß Insulin sogar aus der arbeitenden Muskulatur abgegeben wird. In unserem Versuch kam es unter PROPANOLOL zu einem signifikant verminderten Insulinumsatz, und zwar im Mittel zu einem Uptake, gleichzeitig stieg auch die NFS- und Acetoacetat-Aufnahme in den Muskel. Somit verließ bei den manifesten Diabetikern während Arbeit wesentlich weniger Insulin die Muskulatur, bei den subklinischen Diabetikern wurde Insulin in die Muskulatur aufgenommen. Während Bergström et al. (1966) und C. Dieterle et al. (1976) ein Überwiegen der Glykogenolyse und Glykolyse feststellten, beschrieben Essen

(1978) und Gollnick (1978) bei kurzer intensiver Arbeit ein Überwiegen der Glykogenolyse, bei längerer gemäßigter Muskelarbeit jedoch einen überwiegenden Triglyceridspeicher-Abbau und Verbrauch freier Fettsäuren (Paul et al. 1967). Zu Beginn einer Arbeit lebt die Muskulatur von einer überschießenden Glykogenolyse (J. Bachl 1979), wobei sie Glucose vor allem aus dem Glykogen allein bezieht. Bei jeder länger dauernden Muskelarbeit ist der Energiegewinn aus Lipiden höher als der aus Glucose. Im Hinblick auf die Sicherstellung der Gehirnversorgung mit Glucose erscheint diese Glucoseeinsparung sinnvoll.

Da es beim Diabetes mellitus aufgrund einer mangelhaften peripheren Glucoseverwertung infolge absoluten oder relativen Insulinmangels mit dem damit verbundenen Fehlen der Lipolysehemmung zu einem Anstieg der freien Fettsäuren im Serum kommt, der durch muskuläre Arbeit noch gesteigert werden kann, untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit im Akutversuch den Einfluß des Beta-Rezeptorenblockers PROPRANOLOL auf den Fettstoffwechsel ruhen-der und arbeitender Skelettmuskulatur. Dabei kam es uns besonders darauf an, zu prüfen, ob mittels des Beta-Rezeptorenhemmstoffes PROPRANOLOL beim Diabetiker eine Medikamentenersparnis aufgrund der meistens gleichzeitig bestehenden Hyperlipidämie erzielt werden kann. Bisherige therapeutische Versuche, durch Verabreichung von Beta-Rezeptorenblockern den Blutfettspiegel von Patienten mit Hyperlipidämie zu senken, haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt (Lipson, M.J. et al. 1971; Lloyd-Mostyn et al. 1970). Auch die alimentäre, postprandiale Hyperlipidämie wird durch die Beta-Rezeptorenblockade nicht eindeutig vermindert (Barboriak et al. 1971). Aus der vorangegangenen Diskussion schließen wir, daß im Akutversuch durch Beta-Rezeptorenblocker die Lipolyse gehemmt wird, die für die Energiegewinnung bei jeder länger dauernden Muskelarbeit sehr wichtig ist. Allerdings besteht jedoch hierbei die Gefahr einer erheblichen Beeinträchtigung des Fettstoffwechsels mit deutlicher Verminderung von energiereichen Substraten. Es bleibt die Möglichkeit offen, daß die langdauernde Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern durch eine Verminderung der Schwankungen von freien Fettsäuren den Fettstoffwechsel in günstigem Sinne dämpfen könnte. Entsprechende Untersuchungen, besonders beim Diabetes mellitus, sollten auf langfristiger Basis erfolgen.

5. Zusammenfassung

Bei zwei Stoffwechselgesunden und acht Diabetikern verschiedenen Schweregrades wurde die akute Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern (PROPRANOLOL, bzw. in einem Fall PRACTOLOL) auf den Fettstoffwechsel der Unterarmmuskulatur geprüft. Der Muskelstoffwechsel wurde in Ruhe, während einer definierten Arbeit und in der anschließenden Erholungsphase untersucht. Die Personen dienten als eigener Vergleich, d.h. die Versuche wurden unter identischen Bedingungen einmal ohne und einmal unmittelbar nach Gabe der Beta-Rezeptorenblocker durchgeführt. Die Arbeitswerte der Muskeldurchblutung, der Substratumsätze und sowohl der Acetoacetat- als auch der β -Hydroxybutyrat-Clearance wurden auf 1 Watt geleistete Arbeit vereinheitlicht (Tab. 17 a-d). Diese Arbeitswerte wurden in die Abbildungen eingezeichnet und dafür wurden auch die Signifikanzen errechnet.

- Die Arbeit am Handergometer wurde in der ersten Arbeitsphase mit einer mittleren Leistung von 1,3 Watt durchgeführt, die Arbeitsleistung unter PROPRANOLOL lag bei 1,5 Watt und war signifikant höher.
- Während in Ruhe unter PROPRANOLOL eine zwar signifikante, aber geringe Steigerung der Muskeldurchblutung beobachtet wurde, sank sie während der Arbeitsphase hochsignifikant von 14,5 ml/min·100 g Gewebe auf 8,9 ml/min·100 g Gewebe ab. Durch PROPRANOLOL wird das Verhältnis der Arbeitsleistung zur Muskeldurchblutung, also der Wirkungsgrad der Muskeldurchblutung erhöht.
- Die arteriellen Acetoacetatspiegel zeigten unter PROPRANOLOL in Ruhe und während Arbeit einen signifikanten Anstieg, wohingegen die arteriellen β -Hydroxybutyratspiegel eine merkliche, jedoch nicht signifikante Abnahme aufwiesen.
- Bei den arteriellen NFS-Spiegeln war unter PROPRANOLOL während sämtlicher Phasen eine signifikante Abnahme im Mittel um 18 % nachweisbar, was ein Hinweis darauf ist, daß unter PROPRANOLOL die Lipolyse gehemmt wird.
- Als weiterer Hinweis auf eine Lipolysehemmung unter PROPRANOLOL kam es während Arbeit und in der nachfolgenden Erholungsphase zu einer signifikanten Abnahme der arteriellen Glycerinspiegel im Mittel um etwa 15 %.

- PROPRANOLOL führte zu einer Verminderung der arteriellen Insulinspiegel, die sich jedoch nur in der Erholungsphase statistisch sichern ließ.
- Die Acetoacetataufnahme in Ruhe stieg unter PROPRANOLOL für das Gesamtkollektiv signifikant um etwa das 2,4-fache an; in der Arbeitsphase lag die Acetoacetataufnahme unter PROPRANOLOL beim Gesamtkollektiv um ungefähr das 1,8-fache höher. Diese vermehrte Acetoacetataufnahme unter PROPRANOLOL wurde allerdings nur bei den Diabetikern gefunden.
- Die mittlere Acetoacetat-Clearance in Ruhe stieg unter PROPRANOLOL für das Gesamtkollektiv signifikant um fast das Doppelte an. Ebenso lagen die Arbeits- und Erholungswerte der Acetoacetat-Clearance unter dem Beta-Rezeptorenblocker höher als die Vergleichszahlen ohne Medikation.
- Gemessen an den arteriellen Fettsäurespiegeln führte PROPRANOLOL zu einer signifikanten Hemmung der Lipolyse. Die arteriellen Fettsäurespiegel sanken im Mittel um 18 % unter PROPRANOLOL ab. Die Hemmung der Lipolyse war dabei mit 33 % bei den Stoffwechselgesunden deutlich ausgeprägter als bei den Diabetikern (16 %) .
- Der NFS-Umsatz und der Glycerin-Umsatz zeigten während Arbeit sowohl ohne Medikation als auch unter dem Beta-Rezeptorenhemmstoff ein diskordantes Verhalten, wobei ohne Medikation bei sämtlichen Probandengruppen ein NFS-Efflux und ein Glycerin-Uptake, unter PROPRANOLOL jedoch ein NFS-Uptake und ein Glycerin-Efflux zu verzeichnen waren. Auffällig war, daß trotz signifikant erniedrigter arterieller Fettsäurespiegel die Fettsäureaufnahme in die Muskulatur unter PROPRANOLOL gesteigert wurde.

Im Akutversuch führen Beta-Rezeptorenblocker an der Muskulatur sowohl zu einer Änderung der Muskeldurchblutung als auch zu Änderungen des Substratumsatzes im Fettstoffwechsel. Trotz einer kleinen Probandenzahl lassen sich darüber hinaus Unterschiede zwischen der diabetischen und der stoffwechselgesunden Muskulatur erkennen.

6. Literaturverzeichnis

- Abramson, E.A., Arky, R.A.: Role of beta-adrenergic receptors in counter-regulation to insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 17, 141-146 (1968)
- Bachl, J.: Untersuchungen zum Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der arbeitenden Unterarmmuskulatur im Hungerzustand. Inauguraldissertation, Universität München (1979)
- Barboriak, J.J., D. Friedberg: Propranolol and alimentary lipemia in man. *J. Lab. clin. Med.* 78 (1971) 986
- Barcroft and Swan: Sympathetic Control of Human Blood Vessels. No. 1, Monographs of Physiological Society, edited by L.E. Bayliss, W. Feldberg, A.L. Hodgkin. 18s. Pp. 165 (1953)
- Benedict, F.G.: Study of prolonged fasting. *Carnegie Inst. Wash. Publ.* 203 (1915)
- Bergmeyer, H.U., E. Bernt, M. Grassl und G. Michal: Umgang mit biochemischen Reagentien und Probematerial. In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, Vol. I, 2. Aufl., S. 141 (1970)
- Bergström, J. und E. Hultman: The effect of exercise on muscle glycogen and electrolytes in normals. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 18, 16 (1966)
- Bernsmeier, A., Rudolph, W.: Myocardstoffwechsel. *Verh. dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch.* 27. Tagung, 59-76 (1961)
- Bewsher, P.D., Hillman, C.C., Ashmore, J.: Studies on the inhibition of insulin action in vitro by beta-adrenergic blocking agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139, 891-896 (1967)
- Bing, R.J., A. Siegel, I. Ungar and M. Gilbert: Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism. *Am. J. Med.* 16 : 504-515 (1954)
- Björntorp, P., Ek, L., Olsson, S., Schröder, G.: The effect of a β -adrenergic receptor antagonist (H 56/28) on lipid mobilization. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 25, Suppl. II, 51-62 (1967)
- Bond, P.A.: Metabolism of propranolol (Inderal), a potent, specific beta-adrenergic receptor blocking agent. *Nature (Lond.)* 213, 721 (1967)
- Brick, I., Hutchison, K.J., Roddie, J.C.: The effect of beta-adrenergic receptor blockade on the vasodilator response in the forearm to voluntary hyperventilation. *J. Physiol. (Lond.)* 187, 645-649 (1966)
- Brisson, G.R., F. Mallaisse-Lagae und W.J. Mallaisse: Effect of phentolamine upon insulin secretion during exercise. *Diabetologia* 7, 223 (1971)
- Brown, J.H., Rigillo, D.A.: Effects of sotalol (MJ 1999) and propranolol on insulin-induced hypoglycemia in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 127, 1158-1160 (1968)
- Burns, J.J., Salvador, R., Lemberger, L.: Metabolic blockade by methoxamine and its analogs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139, 833-840 (1967)
- Butcher, R.W., Sutherland, E.W.: The effect of catecholamines, adrenergic blocking agents, prostaglandin E 1, and insulin on cyclic AMP levels in the rat epididymal fat pad in vitro. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139, 849-859 (1967)

- Carlson, L.A., M.L., and B. Pernow: Studies on blood lipids during exercise. II. The arterial plasma-free fatty acid concentration during and after exercise and its regulation. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. Volume 58 Number 5 November (1961)
- Carlson, L.A., L.-G. Skelund, L. Orö: Studies on blood lipids during exercise. IV. Arterial concentration of plasma free fatty acids and glycerol during and after prolonged exercise in normal men. *J. Lab. clin. Med.* 61, 724 (1963)
- Cerasi, E., Effendic, S., Luft, R.: Role of adrenergic receptors in glucose-induced insulin secretion in man. *Lancet* II, 301-302 (1969)
- Christensen, N.J.: Plasma epinephrine and plasma norepinephrine concentrations in early diabetes. *Adv. Metab. Disord. Suppl.* 2: 227-233, (1973)
- Czok, R. und W. Lamprecht: Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat, in E.J. Bergmeyer (Hrsg.), *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, 2. Aufl. S. 1407 (1970)
- D'Ans.-Lax, E.: *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*. Vol. I. Makroskopische physikalisch-chemische Eigenschaften. Springer-Verlag Berlin, 3. Aufl. (1967)
- Degenais, G.R., R.G. Tancredi und K.L. Zierler: Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest, and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm. *J. Clin. Invest.* 58, 421 (1976)
- Eienstl, P., Gmeiner, R., Raas, R.: Veränderungen des Mechanocardiogramms und des Blutdrucks durch Adrenalin vor und nach Blockade adrenergischer Beta-Rezeptoren. *Klin. Wschr.* 44, 41-44 (1966)
- Dieterle, P., Wülfert-Heldrich, C., Henner, J., Schwarz, K.: Erfahrungen mit einer kolorimetrischen Methode zur Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum. *Z. klin. Chem. Biochem.* 5, 153-155 (1968)
- Dieterle, P., B. Birkner, K.-H. Gmeiner, P. Wagner, F. Erhardt, J. Henner und C. Dieterle: Release of peripherally stored insulin during acute muscular work in man. *Horm. Metab. Res.* 5, 316 (1973)
- Dieterle, C., Oberndorfer, H., Dieterle, P.: Fixation und Dissoziation von Insulin am peripheren Gewebe während Ruhe und Arbeit. Untersuchungen am perfundierten Hinterbein der Ratte. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 80, 1308-1311 (1974)
- Dieterle, P., C. Dieterle: Der Stoffwechsel des Muskels bei Arbeit. In: *Med. Klin.* 69 Nr. 36, S. 1424-1433 (1974)
- Dieterle, C., R. Gärtner, P. Dieterle: Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Skelettmuskulatur unter Ruhebedingungen und bei kurzfristiger submaximaler Arbeit am Modell des perfundierten Hinterbeins der Ratte. In: *Res. exp. Med.* 168, 23-33 (1976)
- Dietze, G., M. Wicklmayr und H. Mehnert: Der Stoffwechsel des ruhenden Skelettmuskels beim Gesunden und Diabetiker. Vortrag Nr. 1 auf dem 9. Kongress der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Travemünde (1974)
- Ditschuneit, H.H., J.-D. Faulhaber, K. Thun und H. Ditschuneit: Vergleichende quantitative Untersuchungen über den Glucose- und Lipidstoffwechsel am Muskelgewebe. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 76, 838 (1970)

- Ditschuneit, H.: Obesity and diabetes mellitus. In: Diabetes, Proceedings of the Seventh Congress of the International Diabetes Federation. Owen. Excerpta Medica, Amsterdam, ICS 231, 526 (1971)
- Dreyfus, J.-G., G. Schapira: Biochemistry of hereditary myopathies. Thomas, Springfield (1962)
- Duncombe, W.G.: The colorimetric micro-determination of nonesterified fatty acids in plasma. Clin. Chim. Acta. 9: 122 (1964)
- Eggstein, M.: Die Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach Adrenalin und β -Rezeptorenblockern. Betarezeptorenblockade in Klinik und Experiment. Wien: Hollinek, (1968)
- Epstein, S.E., B.F. Robinson, R.L. Kahler und E. Braunwald: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. J. Clin. Investigation 44, 1745-1753 (1965)
- Essen, B.: Intramuscular substrate utilization during prolonged exercise. Ann. Ny. Acad. Sci. 301, 30 (1978)
- Fain, J.N. und L. Rosenberg: Antilipolytic action of insulin on fat cells. Diabetes 21 (Suppl. 2) 414 (1972)
- Fritz, I.B.: Factors influencing the rates of long-chain fatty acid oxidation and synthesis in mammalian systems. Physiol. Rev. 41, 52 (1961)
- Frowein, R. und G. Harrer: Vegetativ-endokrine Diagnostik. Allgemeiner Teil, 1. Zur Organisation und Physiologie des vegetativen Systems. Urban und Schwarzenberg, München, S. 1 (1957)
- Geigy, J.R. (Hrsg.): Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl. Basel (1968)
- Glover, W.E., Hutchison, K.J.: The effect of a beta receptor antagonist (propranolol) on the cardiovascular response to intravenous infusions of noradrenaline in man. J. Physiol. 177, 59-60 (1965)
- Gollnick, P.D.: Free fatty acid turnover and the availability of substrates as a limiting factor in prolonged exercise. Ann. Ny. Acad. Sci. 301, 64 (1978)
- Gordon, jr., R.S., and A. Cherkas: Unesterified fatty acid in human blood plasma, J. Clin. Invest. 35: 206-212, Feb. (1956)
- Gries, F.A., M. Berger und K. Oberdisse: Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro. Diabetologia 4, 262 (1968)
- Hales, C.N. und P.J. Randle: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem. J. 88, 137 (1963)
- Hamer, J., Sowton, E.: Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischaemic disease. Brit. Heart. J. 27, 892-895 (1965)
- Hansen, Aa.P.: Serum growth hormone patterns in juvenile diabetes. Dan. med. Bull. 19: Suppl. 1, (1972)
- Hardwick, C., W.J.H. Butterfield, J.K. Fry und J.H. Briggs: Direct measurement of the effect of insulin on the uptake of glucose by peripheral muscles in normal subjects, diabetics and acromegalics. Proc. Royal Soc. Med. 52, 807 (1959)

- Harrison, D.C., J.R. Griffin: Metabolic and circulatory responses to selective adrenergic stimulation and blockade. *Circulation* 34, 218-225 (1966)
- Hasslachner, Ch., P. Wahl: Zur Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern bei Diabetikern. In: *Med. Welt* 24 (N.F.): 942-943 (1973)
- Havel, R.J., L.-G. Ekelund and A. Holmgren: Kinetic analysis of the oxidation of palmitate-1-¹⁴C in man during prolonged heavy exercise. *J. Lipid Res.* 8: 366-373 (1967)
- Hultman, E. und J. Bergström: Local energy-supplying substrates as limiting factors in different types of leg muscle work in normal man. In: *Limiting factors of physical performance.* J. Keul, Hrg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 113 (1973)
- Hultman, E. und L. Nilsson: Liver glycogen as a glucose-supplying source during exercise. In: *Limiting factors of physical performance.* J. Keul, Hrg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 179 (1973)
- Issekutz, B. Jr., Miller, H.I., Rodahl, K.: Effect of exercise on FFA metabolism of pancreatectomized dogs. *Am. J. Physiol.* 205: 645-650 (1963)
- Johnson, R.E., Walton, J.L., Krebs, H.A. and Williamson, D.H.: Post-Exercise ketosis. *Lancet* 2, 1383 (1969)
- Jorfeldt, L. und J. Wahren: Human forearm muscle metabolism during exercise. V. Quantitative aspects of glucose uptake and lactate production during prolonged exercise. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 26, 73 (1970)
- Keul, J., Doll, E., Steim, H., Fleer, U., Reindell, H.: Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens. III. Der oxidative Stoffwechsel des menschlichen Herzens unter verschiedenen Arbeitsbedingungen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 282, 43-53 (1965)
- Keul, J., Doll, E., Keppler, D.: Zum Stoffwechsel des Skelettmuskels. I. Glucose, Lactat, Pyruvat und freie Fettsäuren im arteriellen und venösen Blut der arbeitenden Muskulatur bei Hochleistungsportlern. *Pflügers Archiv* 301, 198 (1968)
- Keul, J., Doll, E., Keppler, D.: Muskelstoffwechsel. J. A. Barth, München (1969)
- Klensch, H.: Blutkatecholamine und -Fettsäuren beim Streß durch Rauchen und durch körperliche Arbeit. *Z. Kreislauf-Forsch.* 55, 1035 (1966)
- Knauf, H. und W. Schroeder: Über die Beziehung des pulsierenden Stromvolumens zur gesamten Muskeldurchblutung und deren Beeinflussung durch Muskeltraining. In: *Zeitschr. Kreislaufforschung*, 56, 360-367 (1967)
- Knauf, H.: Die Wirkung der Beta-Rezeptorenhemmstoffe auf die Durchblutung des arbeitenden Skelettmuskels. In: *Zeitschr. Kreislaufforschung*, Bd. 58, Heft 7, S. 749-754 (1969)

- Koivisto, V.A., Akerblom, K.H., Kiviluoto, M.K.: The in vitro response of adipose tissue to exercise in diabetic rats. Abstract, VIII Congress of the International Diabetes Federation Brussels, 15-20 July, No 216. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, International Congress Series 280 (1973)
- Kotler, M.N., Berman, L., Rubenstein, A.H.: Hypoglycaemia precipitated by propranolol. *Lancet* II, 1389-1390 (1966)
- Kreutz, F.E.: Enzymatische Glycerinbestimmung. *Klin. Wschr.* 7, 362-368 (1962)
- Lamprecht, W.: Substrate and energy metabolism in heart failure. *Int. Symp. on the Coronary Circulation and Energetics of the Myocardium*, Milan, pp. 186-199, 1966. Basel/New York: Karger (1967)
- Lindbjerg, J., O. Munck und N.A. Lassen: Skeletal muscle blood flow determined by intramuscular injection of Xenon-133. In: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Bd. IV, S. 222 (1965)
- Lipson, M.J., S. Naimi, S. Proger: Effect of a combination of propranolol and nicotinic acid on the inhibition of norepinephrine-induced elevations of serum triglyceride, serum glycerol, and plasma free fatty acids in the dog. *Metabolism* 20, 580 (1971)
- Lloyd-Mostyn, R.H., D.M. Krikler: Raised serum-lipids unaffected by beta-blockade. *Lancet* II, 1040 (1970)
- Lohmöller, G., Albrecht, A., Lydtin, H.: Plethysmographische Untersuchungen über die Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker Propranolol und Practolol auf die Unterschenkeldurchblutung bei Gesunden und Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom. In: *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 76, 927-930 (1970)
- Lundholm, L., Svedmyr, N.: Effect of pronethalol on the vasodilatory and lactic acid stimulating effects of adrenaline in the human forearm. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 24, 323-330 (1966)
- Marcelle, R., Bottin, R., Juchmes, J., Lecomte, J.: Reactions bronchomotrices de l'homme sain après blocage des récepteurs beta-adrenergiques. *Acta allerg. (Kbh.)* 23, 11-17 (1968)
- Massara, F., E. Strumia, F. Camanni, G.M. Molinatti: Depressed Tolbutamide-Induced Insulin Response in Subjects Treated with Propranolol. In: *Diabetologia* 7, 287 (1971)
- Mayer, S.E., Williams, B.J., Smith, J.M.: Adrenergic mechanism in cardiac glycogen metabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139, 686-702 (1967)
- Meier, J., H. Lydtin, N. Zöllner: Über die Wirkung von adrenergen β -Rezeptorenblockern auf ventilatorische Funktionen bei obstructiven Lungenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 145-147 (1966)
- Mellanby, J., D.H. Williamson: Acetoacetat. In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.), *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, 2. Aufl., S. 1776 (1970)
- Nakano, J., F. Kusakari: Effect of propranolol on the peripheral vascular bed. *Nature (Lond.)* 209, 923-924 (1966)
- Negelein, E. und E. Haas: Über die Wirkungsweise des Zwischenferments. *Biochem. Zeitschr.* 282, 206 (1935)

- Nikkilä, E.A., M.-W. Taskinen, T.A. Miettinen, R. Pelkonen und H. Poppius: Effect of muscular exercise on insulin secretion. *Diabetes* 17, 209 (1968)
- Norlander, J., J. Kstman, E. Cerasi, R. Luft, L.G. Ekelund: Occurrence of diabetic type of plasma FFA and glycerol responses to physical exercise in prediabetic subjects. *Acta med. scand.* 193, 9-21 (1973)
- Olsson, A.G., B. Eklund, L. Kaijser, L.A. Carlson: Extraction of endogenous plasma triglycerides by the working human forearm muscle in the fasting state. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 35, 231 (1975)
- Paul, B. und B. Issekutz, jr.: Role of extramuscular energy sources in the metabolism of the exercising dog. *J. Appl. Physiol.* 22 (4), 615 (1967)
- Pettenkofer, M. v., Voit, C.: Untersuchungen über den Stoffverbrauch des normalen Menschen. *Z. Biol.* 2, 459-573 (1866)
- Pilkington, T.R.E., Lowe, R.D., Foster, R., Robinson, B.F., Antonis, A.: Effect of sympathomimetic compounds with beta-adrenergic effects on plasma free fatty acids in man. *J. Lipid Res.* 7, 73-76 (1966)
- Pinter, E.J., C.J. Pattee: Effect of β -adrenergic blockade of resting and stimulated fat mobilization. *J. clin. Endocr.* 27, 1441 (1967)
- Porte, D.: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J. Clin. Invest.* 46, 86-94 (1967)
- Rabinowitz, D. und K.L. Zierler: Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin: Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *J. Clin. Invest.* 12, 2173 (1962)
- Randle, P., P.B. Garland, C.M. Hales, E.A. Newsholme: The glucosefatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1, 785 (1963)
- Randle, P.J.: The mechanism of action of insulin: Effects of insulin on muscle tissue. In: E.F. Pfeiffer et al., *Handbuch des Diabetes mellitus*, J.F. Lehmanns Verlag, München, Bd. I, 477 (1969)
- Rasio, E., M.J. Whicelow, W.J.H. Butterfield, B.H. Hicks: Insulin fixation and glucose-uptake by forearm tissues in response to infusions of physiological amounts of insulin in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 8, 244 (1972)
- Richterich, R.: *Klinische Chemie*. S. Karger Verlag, Basel, 3. Aufl. S. 172 u. 277 (1971)
- Sailer, S., F. Sandhofer, K. Bolzano, F. Dienstl, H. Braunsteiner: Über die Wirkung eines β -Blockers (Propranolol) auf den Umsatz der freien Fettsäuren und den Einbau von freien Fettsäuren in Plasmalipidtriglyceride beim Menschen. *Klin. Wschr.* 45, 670-674 (1967)
- Schoop, W., Schmidtke, I.: The effect of beta-adrenergic blocking substances on muscle blood flow in man. *Angiologica* 3, 141 (1965)
- Schwandt, P., Th. Hartmann, H.J. Karl: Der Einfluß von Nicotinsäure und Propranolol auf die lipolytische Wirkung von Catecholaminen und Peptidhormonen in vitro. *Z. ges. exp. Med.* 143, 79-84 (1967)

- Sommer, D.: Über den Einfluss von Propranolol auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel der Muskulatur. Untersuchungen bei Stoffwechsel-gesunden und Diabetikern in Ruhe und während Arbeit. Inauguraldissertation, Universität München, (1979)
- Sommerfeld, A.: Thermodynamik und Statistik. Vorlesungen über theoret. Physik. Band V. Dietrich'sche Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden, 1. Aufl. (1952)
- Svedmyr, N., L. Lundholm: The influence of an adrenergic beta-receptor blocking agent (MJ 1999) on one of the metabolic effects of adrenaline in man. *Life Sci.* 6, 21 (1967)
- Treumann, F.: Die Muskeldurchblutung beim trainierten und nicht-trainierten Menschen. Inauguraldissertation Med. Fak. Frankfurt/Main (1968)
- Treumann, F., W. Schroeder: Trainingseinfluß auf Muskeldurchblutung und Herzfrequenz. In: *Zeitschr. Kreislaufforschung* 57, 1024-1033 (1968)
- Überla, K.: Biomathematik. Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München S. 95 (1974)
- Unger, R.H., L. Orci: The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* 1, 14-16 (1975)
- Vendsalu, A.: Studies on adrenaline and noradrenaline in human plasma. *Acta physiol. scand.* 49, Suppl. 173 (1960)
- Wahl, P., W. Kettner: Der Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern auf das Verhalten von Glucose und FFS im Tolbutamidtest und bei intravenöser Glucosebelastung bei Gesunden und Diabetikern. In: *Diabetologia* 2, 225 (1966)
- Wahren, J., L. Hagenfeldt: Human forearm muscle metabolism during exercise. I. Circulatory adaption to prolonged forearm exercise. *Scand. J. Clin. Invest.* 21, 257 (1968)
- Wahren, J.: Human forearm muscle metabolism during exercise. IV. Glucose uptake at different work intensities. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 25, 129 (1970)
- Wahren, J., P. Felig, G. Ahlborg, L. Jorfeldt: Glucose metabolism during leg exercise in man. *J. Clin. Invest.* 50, 2715 (1971)
- Wahren, J., L. Hagenfeldt, P. Felig: Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus. *J. clin. Invest.* 55, 1303-1315 (1975)
- Whichelow, M.J., W.J.H. Butterfield, M.E. Abrams, G. Sterky, C.J. Garrat: The effect of mild exercise on glucose uptake in human forearm tissues in the fasting state and after oral glucose administration. *Metabolism.* 17, 84 (1968)
- White, A., P. Handler, E.L. Smith, (Eds): Principles of Biochemistry. 4. ed. McGraw-Hill Book Co, New York a) p 957, b) p 978 (1969)

- WHO: Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee. Techn. Report Ser. No. 310 (1965)
- Williamson, D.H., J. Mellanby, H.A. Krebs: Enzymic determination of D(-) β -hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. Biochem. J. 82, 90-96 (1962)
- Zampa, G.A., F. Altilia, D. Bracchetti, G.D. Geminiani, E. Borgatti, M.T. Odifreddi: Studies on peripheral glucose metabolism using the experimental human forearm preparation. In: Diabetologia 3, 35 (1967)
- Zierler, K.L.: Theory of the use of arteriovenous concentration differences for measuring metabolism in steady and non-steady states. J. Clin. Invest. 40, 2111 (1961)
- Zuntz, N., O. Hagemann: Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. Landwirtschaft. Jahrbuch 2, Suppl. III (1898) .

Lebenslauf

Ich, Wolfgang Maier, wurde am 3. April 1951 in Unterwössen, Oberbayern, geboren als Sohn des Beamten Franz Maier und seiner Ehefrau Anni, geb. Schmidt.

Aus dieser Ehe stammt auch meine Schwester Birgitt Fischer, geb. Maier.

1957 - 1962

Volksschule Unterwössen

1962 - 1971

Gymnasium Marquartstein,
math.-naturwiss. Zweig

19. Juni 1971

Reifeprüfung

Wintersemester 1971/72

Studium der Naturwissenschaften an der

Sommersemester 1972

Ludwig-Maximilians-Universität München

Sommersemester 1972

Studium der Humanmedizin an der

Sommersemester 1978

Ludwig-Maximilians-Universität München

27. November 1978

Ärztliche Prüfung

30. November 1978

Approbation als Arzt

15. Januar 1979

Assistenzarzt auf der internen Ab-

31. Oktober 1979

teilung des Kreiskrankenhauses Landau/Isar

Seit dem 1. November 1979 arbeite ich als Assistenzarzt auf der internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Pfarrkirchen/Rottal-Inn.

Am 24. Mai 1980 heiratete ich die Finanzinspektorin Fräulein Helga Reiter, geboren am 12. August 1957 in Augsburg.

